

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sapropterin Dipharma 100 mg rozpustné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna rozpustná tableta obsahuje 100 mg sapropterin-dihydrochloridu, což odpovídá 77 mg sapropterinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Rozpustná tableta.

Téměř bílá až světle žlutá kulatá tableta, přibližně 10 mm x 3,65 mm, na jedné straně je vyraženo „11“ a na druhé straně je půlicí rýha.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sapropterin Dipharma je indikován k léčbě hyperfenylalaninémie (HPA) u dospělých a pediatrických pacientů všech věkových skupin s fenylketonurií (PKU), u kterých byla prokázána odpověď na tuto léčbu (viz bod 4.2).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba sapropterin-dihydrochloridem musí být zahájena a prováděna pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou fenylketonurie a deficitu BH4.

Při užívání tohoto léčivého přípravku je nutné dodržovat dietní opatření ohledně příjmu fenylalaninu a celkového příjmu bílkovin, aby byla zajištěna odpovídající kontrola hladin fenylalaninu v krvi a nutriční rovnováha.

Protože HPA, v důsledku buď PKU nebo deficitu BH4, je chronické onemocnění, při průkazu odpovědi na léčbu je přípravek Sapropterin Dipharma určen k dlouhodobému použití (viz bod 5.1).

Dávkování

PKU

Úvodní dávka sapropterin-dihydrochloridu u dospělých a pediatrických pacientů s PKU je 10 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně. Pro dosažení a udržení odpovídajících hladin fenylalaninu v krvi lékař dávku upraví obvykle v rozmezí od 5 do 20 mg/kg/den.

Deficit BH4

Úvodní dávka sapropterin-dihydrochloridu u dospělých a pediatrických pacientů s deficitem BH4 je 2 až 5 mg/kg tělesné hmotnosti celkové denní dávky. Dávky mohou být upraveny až na celkem 20

mg/kg na den.

Sapropterin Dipharma je k dispozici jako 100mg tablety. Denní dávka vypočtená podle tělesné hmotnosti má být zaokrouhlena na nejbližší násobek 100. Například vypočtená dávka 401 až 450 mg má být zaokrouhlena dolů na 400 mg, což odpovídá 4 tabletám. Vypočtená dávka 451 mg až 499 mg má být zaokrouhlena nahoru na 500 mg, což odpovídá 5 tabletám.

Úprava dávkování

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

Jeden až dva týdny po každé úpravě dávky mají být, zvláště u dětí, vyšetřeny hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi, a poté mají být často monitorovány, pod dohledem ošetřujícího lékaře.

Pokud je během léčby sapropterin-dihydrochloridem pozorována nedostatečná kontrola hladin fenylalaninu v krvi, má být před zvážení úpravy dávkování sapropterinu přezkoumáno, zda pacient dodržuje předepsanou léčbu a dietu.

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

Stanovení odpovědi na léčbu

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

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

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

Jakmile je stanovena schopnost reagovat na léčivý přípravek, může být dávkování upraveno v rozmezí od 5 do 20 mg/kg/den podle odpovědi na léčbu.

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

Pacienti léčení sapropterin-dihydrochloridem musí dále dodržovat dietu s omezením příjmu fenylalaninu a musí podstupovat pravidelné klinické hodnocení (jako je monitorování hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi, příjem živin a psychomotorický vývoj).

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin nebo jater

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

Pediatrická populace

Dávkování u dospělých, dětí a dospívajících je stejné.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety Sapropterin Dipharma mají být užívány s jídlem pro zvýšení absorpce.

U pacientů s fenylketonurií (PKU) se Sapropterin Dipharma podává v jedné denní dávce a ve stejnou denní dobu, přednostně ráno.

U pacientů s deficitem BH4 se celková denní dávka přípravku Sapropterin Dipharma rozděluje na 2 až 3 dílčí dávky podávané během dne.

Předepsaný počet tablet se vloží do sklenice nebo šálku s vodou nebo jablečnou šťávou a míchá se do rozpuštění. Může trvat několik minut, než se tablety rozpustí. Pro urychlení rozpuštění tablet je možné je rozdrtit. V roztoku mohou být viditelné malé částice, které neovlivní účinnost přípravku. Roztok se má vypít během 15 až 20 minut.

Rozpustné tablety přípravku Sapropterin Dipharma se mohou také rozdrtit a poté rozmíchat v malém množství měkké potravy, jako je jablečné pyré nebo pudink.

Předepsanou dávku rozpustných tablet přípravku Sapropterin Dipharma rozpuštěných ve vodě lze podávat enterální výživovou sondou ≥ 4 Fr (francouzská katetrová stupnice). Při podávání léčivého přípravku se řiďte pokyny výrobce výživové sondy. Aby bylo zajištěno adekvátní dávkování, musí být enterální výživová sonda po podání perorálního roztoku propláchnuta vodou. Další podrobnosti viz bod 6.6.

Pacienti s tělesnou hmotností nad 20 kg

Předepsaný počet tablet se vloží do sklenice nebo šálku s 60 až 240 ml vody nebo jablečné šťávy a míchá se do rozpuštění.

Děti s tělesnou hmotností do 20 kg

Odměrné pomůcky nutné pro podání dávky u dětí s tělesnou hmotností do 20 kg (tj. šálek s odměrnými značkami ukazujícími 20, 40, 60, 80 ml; stříkačky pro perorální podání o objemu 10 ml a 20 ml s odměrnými značkami po 1 ml) nejsou součástí balení přípravku Sapropterin Dipharma. Tyto pomůcky jsou dodávány na specializovaná pediatrická pracoviště pro vrozené poruchy metabolismu, která je poskytnou pečovatelům pacientů.

V závislosti na dávce (v mg/kg/den) se příslušný počet tablet rozpustí v objemu vody nebo jablečné šťávy uvedeném v tabulkách 1–4, přičemž objem roztoku, který má být podán, se vypočte podle předepsané celkové denní dávky. Předepsaný počet tablet pro dávku 2, 5, 10 a 20 mg/kg/den se vloží do šálku (který má příslušné odměrné značky ukazující 20, 40, 60 a 80 ml) s množstvím vody nebo jablečné šťávy, které je uvedeno v tabulkách 1–4, a míchá, dokud se tablety nerozpustí. Při dávkování rovném 100 mg a násobkům 100 mg mohou být rozpustné tablety také rozmíchaný v malém množství měkké potravy, jako je jablečné pyré nebo pudink.

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

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

Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg/den)	Počet tablet, které je třeba rozpustit (pouze síla 100 mg)	Objem roztoku (ml)	Objem roztoku, který má být podán (ml)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

*Odpovídá objemu celkové denní dávky.

Nepoužitý roztok zlikvidujte do 20 minut po rozpuštění tablety.

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

Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg/den)	Počet tablet, které je třeba rozpustit (pouze síla 100 mg)	Objem roztoku (ml)	Objem roztoku, který má být podán (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

*Odpovídá objemu celkové denní dávky.

Nepoužitý roztok zlikvidujte do 20 minut po rozpuštění tablety.

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

Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg/den)	Počet tablet, které je třeba rozpustit (pouze síla 100 mg)	Objem roztoku (ml)	Objem roztoku, který má být podán (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

*Odpovídá objemu celkové denní dávky.

Nepoužitý roztok zlikvidujte do 20 minut po rozpuštění tablety.

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

Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg/den)	Počet tablet, které je třeba rozpustit (pouze síla 100 mg)	Objem roztoku (ml)	Objem roztoku, který má být podán (ml)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

*Odpovídá objemu celkové denní dávky.

Nepoužitý roztok zlikvidujte do 20 minut po rozpuštění tablety.

Pro čištění se píst vyjme z válce stříkačky pro perorální podání. Obě části stříkačky pro perorální

podání a šálek se opláchnou teplou vodou a nechají uschnout na vzduchu. Když je stříkačka pro perorální podání suchá, píst se zasune zpět do válce. Stříkačka pro perorální podání a šálek by se uložil pro další použití.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dodržování diety

Pacienti léčení sapropterin-dihydrochloridem musí dále dodržovat dietu s omezením příjmu fenylalaninu a musí podstupovat pravidelné klinické hodnocení (jako je monitorování hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi, příjem živin a psychomotorický vývoj).

Nízké hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi

Trvalá nebo recidivující dysfunkce metabolické dráhy fenylalanin-tyrosin-dihydroxy-L-fenylalanin (DOPA) může vyvolat nedostatečnou syntézu bílkovin a neurotransmiterů. Prodloužená expozice nízkým hladinám fenylalaninu v krvi během dětství souvisí s poruchou vývoje nervové soustavy. Aktivní sledování příjmu fenylalaninu a celkového příjmu bílkovin jsou při užívání sapropterin-dihydrochloridu nutné pro zajištění odpovídající kontroly hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi a rovnováhy příjmu živin.

Jiná onemocnění

Během současně probíhajícího jiného onemocnění je doporučená konzultace s lékařem, protože hladiny fenylalaninu se mohou zvýšit.

Konvulze

Opatrnost má být věnována předepisování sapropterin-dihydrochloridu pacientům, kteří jsou léčeni levodopou. Při současném podávání levodopy a sapropterinu pacientům s deficitem BH4 byly pozorovány konvulze, exacerbace konvulzí, zvýšená excitabilita a iritabilita (viz bod 4.5).

Ukončení léčby

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

Obsah sodíku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ačkoli současné podávání inhibitorů dihydrofolátreduktázy (např. methotrexát, trimethoprim) nebylo hodnoceno, mohou takovéto přípravky vzájemně interferovat s metabolismem BH4. Při používání těchto léčivých přípravků se sapropterin-dihydrochloridem je doporučená opatrnost.

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

Opatrnost má být věnována předepisování sapropterin-dihydrochloridu pacientům, kteří jsou léčeni levodopou. Při současném podávání levodopy a sapropterinu pacientům s deficitem BH4 byly pozorovány případy konvulzí, exacerbace konvulzí, zvýšené excitability a iritability.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání sapropterin-dihydrochloridu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, pokud se týče těhotenství, embryonálního/fetálního vývoje, porodu nebo postnatálního vývoje.

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

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

Použití sapropterin-dihydrochloridu má být zváženo, pouze pokud přísná dietní opatření nesnižují odpovídajícím způsobem hladiny fenylalaninu v krvi. Při předepisování těhotným ženám je nezbytná opatrnost.

Kojení

Není známo, zda se sapropterin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Sapropterin-dihydrochlorid se během kojení nemá podávat.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V pivotních klinických studiích se sapropterin-dihydrochloridem a z postmarketingových zkušeností byly identifikovány následující nežádoucí účinky.

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

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

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

Poruchy imunitního systému

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

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: hypofenylalaninemie

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi časté: rinorea

Časté: faryngolaryngeální bolest, nosní kongesce, kašel

Gastrointestinální poruchy

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

Není známo: gastritida, ezofagitida

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Hyperfenylalaninemie (HPA) je diagnostikována jako abnormální zvýšení hladin fenylalaninu v krvi a je obvykle důsledkem autozomálně recesivních mutací genů kódujících enzym fenylalanin-hydroxylázu (v případě fenylketonurie) nebo enzymy účastníci se biosyntézy nebo regenerace 6R-

tetrahydrobiopterinu (6R-BH4) (v případě deficitu BH4). Do deficitu BH4 patří skupina poruch, které vznikají v důsledku mutací nebo delecí genů kódujících jeden z pěti enzymů účastnících se biosyntézy nebo recyklace BH4. V obou případech nemůže být fenylalanin účinně transformován na aminokyselinu tyrosin, což vede k zvýšení hladin fenylalaninu v krvi.

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

Podstatou podávání sapropterin-dihydrochloridu u pacientů s PKU reagujících na BH4 je zvýšení aktivity porušené fenylalanin-hydroxylázy a tím zvýšení nebo obnova oxidativního metabolismu fenylalaninu, který je dostatečný pro snížení nebo udržení hladin fenylalaninu v krvi, zabránění nebo snížení další akumulace fenylalaninu a zvýšení tolerance příjmu fenylalaninu v potravě. Důvod podávání sapropterin-dihydrochloridu u pacientů s deficitem BH4 je substituce chybějících hladin BH4 a tím obnova aktivity fenylalanin-hydroxylázy.

Klinická účinnost

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

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

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

Pediatrická populace

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

První studie byla multicentrická, otevřená, randomizovaná, kontrolovaná studie prováděná u dětí ve věku <4 let s potvrzenou diagnózou PKU. 56 pediatrických pacientů s PKU ve věku <4 let bylo

randomizováno v poměru 1:1 buď k léčbě sapropterinem v dávce 10 mg/kg/den společně s dietou s omezením fenylalaninu (n=27), nebo pouze k dietě s omezením fenylalaninu (n=29) během 26týdenního období studie.

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

Výsledky této studie prokázaly, že denní dávky 10 nebo 20 mg/kg/den sapropterinu společně s dietou s omezením fenylalaninu vedly k statisticky významným zlepšením tolerance fenylalaninu v potravě, v porovnání se samotnou dietou s omezením fenylalaninu při udržení hladin fenylalaninu v krvi v cílovém rozmezí (≥ 120 až < 360 $\mu\text{mol/l}$). Upravená průměrná tolerance fenylalaninu v potravě ve skupině užívající sapropterin, společně s dietou s omezením fenylalaninu, byla 80,6 mg/kg/den a byla statisticky významně vyšší ($p < 0,001$), než upravená průměrná tolerance fenylalaninu v potravě ve skupině se samotnou dietou s omezením fenylalaninu (50,1 mg/kg/den).

V období prodloužení klinické studie pacienti vykazovali toleranci fenylalaninu ve stravě, když byli léčeni sapropterinem společně s dietou s omezením fenylalaninu, s prokazatelným benefitem v průběhu 3,5 roku.

Druhá studie byla multicentrická, nekontrolovaná, otevřená studie určená k vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti z hlediska zachování neurokognitivní funkce sapropterin-dihydrochloridu v dávce 20 mg/kg/den, v kombinaci s dietou s omezením fenylalaninu u dětí s PKU mladších 7 let v době zařazení do studie. V rámci první části studie (po dobu 4 týdnů) byla hodnocena reakce pacientů na sapropterin; V rámci druhé části studie (trvající až dalších 7 let sledování) byla hodnocena neurokognitivní funkce způsoby přiměřenými věku pacienta a monitorována bezpečnost při dlouhodobém používání u pacientů reagujících na sapropterin. Pacienti s preexistujícím neurokognitivním poškozením (IQ < 80) byli ze studie vyřazeni. Do první části studie bylo zařazeno devadesát tři pacientů; do druhé části bylo zařazeno 65 pacientů, z nichž 49 pacientů (75 %) studii dokončilo a 27 pacientů (42 %) poskytlo data v plném rozsahu stupnice IQ (FSIQ) v 7. roce.

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Populační farmakokinetika

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

Lékové interakce

Studie *in vitro*

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

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

Studie *in vivo*

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

U potkanů byl po chronickém perorálním podávání sapropterin-dihydrochloridu v dávkách stejných nebo mírně přesahujících maximální doporučenou dávku u člověka pozorován zvýšený výskyt změn mikroskopické morfologie renálních buněk (basofilie sběrných kanálků).

Bylo zjištěno, že sapropterin má slabé mutagenní účinky u bakteriálních buněk a v plicích a ovariálních buňkách čínskému křečička byly detekovány zvýšené chromozomální aberace. Nebyly

však pozorovány genotoxické účinky sapropterinu během in vitro testu u humánních lymfocytů a rovněž během in vivo mikronukleárních testů u myší.

V perorální studii kancerogenity u myší nebyla při denních dávkách až 250 mg/kg (12,5- až 50krát vyšší, než jsou terapeutické dávky u člověka) pozorována žádná tumorigenní aktivita.

Zvracení bylo pozorováno jak ve studiích farmakologie vztahující se k bezpečnosti, tak ve studiích opakované toxicity. Předpokládá se, že zvracení souvisí s pH roztoku obsahujícího sapropterin.

Nebyl zjištěn žádný důkaz o teratogenních účincích u potkanů a králíků v dávkách asi 3- až 10krát vyšších, než je maximální doporučená dávka u člověka, vypočtená podle plochy tělesného povrchu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Krospovidon typ A
Kopovidon K 28
Kyselina askorbová (E 300)
Natrium-stearyl-fumarát
Riboflavin (E 101)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahujícím vysoušedlo (silikagel).

Lahvička obsahuje 30 nebo 120 rozpustných tablet.
V krabičce je 1 lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Likvidace

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

Příprava a zacházení s přípravkem

Rozpustné tablety přípravku Sapropterin Dipharma se vloží do vody nebo jablečné šťávy a míchají se do rozpuštění. Rozpustné tablety lze také rozmíchat v malém množství měkké potravy (např. jablečném pyré nebo pudinku). Přípravek má být podán do 15 až 20 minut. Návod pro použití viz bod 4.2.

Podávání prostřednictvím enterální výživové sondy

Předepsanou dávku rozpustných tablet přípravku Sapropterin Dipharma rozpuštěných ve vodě lze podávat enterální výživovou sondou ≥ 4 Fr (francouzská katetrová stupnice). V případě podávání pomocí enterální výživové sondy má zdravotnický pracovník vybrat vhodnou komerčně dostupnou sondu.

Bylo prokázáno, že nasogastrické výživové sondy vyrobené z polyvinylchloridu (PVC) a polyuretanu (PUR) a PEG výživové sondy vyrobené ze silikonu jsou kompatibilní s perorálním roztokem. Velikost sondy vhodné k zamýšlenému použití a věkovou skupinu je 4 až 18 Fr, tj. malé až střední sondy pro podávání výživy pediatrickým pacientům a dospělým. Při podávání léčivého přípravku se řiďte pokyny výrobce výživové sondy. Aby bylo zajištěno adekvátní dávkování, musí být enterální výživová sonda po podání perorálního roztoku propláchnuta vodou. Doporučená velikost enterální výživové sondy a objem proplachu pro dosažení plné dávky jsou uvedeny v tabulce níže.

Tabulka 5: Doporučená velikost enterální výživové sondy a objem proplachu

Doporučená velikost sondy (průměr)	Doporučený objem proplachu (na základě sondy o délce)
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. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16/02/2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sapropterin Dipharma 100 mg prášek pro perorální roztok
Sapropterin Dipharma 500 mg prášek pro perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sapropterin Dipharma 100 mg prášek pro perorální roztok

Jeden sáček obsahuje 100 mg sapropterin-dihydrochloridu, což odpovídá 77 mg sapropterinu.

Pomocná/é látka/y se známým účinkem

Jeden sáček obsahuje 0,3 mmol (11,7 mg) draslíku.

Sapropterin Dipharma 500 mg prášek pro perorální roztok

Jeden sáček obsahuje 500 mg sapropterin-dihydrochloridu, což odpovídá 384 mg sapropterinu.

Pomocná/é látka/y se známým účinkem

Jeden sáček obsahuje 1,6 mmol (62,6 mg) draslíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální roztok.

Bílý až nažloutlý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sapropterin Dipharma je indikován k léčbě hyperfenylalaninémie (HPA) u dospělých a pediatrických pacientů všech věkových skupin s fenylketonurií (PKU), u kterých byla prokázána odpověď na tuto léčbu (viz bod 4.2).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba sapropterin-dihydrochloridem musí být zahájena a prováděna pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou fenylketonurie a deficitu BH4.

Při užívání tohoto léčivého přípravku je nutné dodržovat dietní opatření ohledně příjmu fenylalaninu a celkového příjmu bílkovin, aby byla zajištěna odpovídající kontrola hladin fenylalaninu v krvi a nutriční rovnováha.

Protože HPA v důsledku buď PKU nebo deficitu BH4 je chronické onemocnění, je při průkazu odpovědi na léčbu sapropterin-dihydrochlorid určen k dlouhodobému užívání (viz bod 5.1).

Dávkování

PKU

Úvodní dávka sapropterin-dihydrochloridu u dospělých a pediatrických pacientů s PKU je 10 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně. Pro dosažení a udržení odpovídajících hladin fenylalaninu v krvi lékař dávku upraví obvykle v rozmezí od 5 do 20 mg/kg/den.

Deficit BH4

Úvodní dávka sapropterin-dihydrochloridu u dospělých a pediatrických pacientů s deficitem BH4 je 2 až 5 mg/kg tělesné hmotnosti celkové denní dávky. Dávky mohou být upraveny až na celkem 20 mg/kg na den.

U pacientů s tělesnou hmotností nad 20 kg má být vypočítaná denní dávka založená na tělesné hmotnosti zaokrouhlena na nejbližší násobek 100 mg.

Úprava dávkování

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

Jeden až dva týdny po každé úpravě dávky by měly být, zvláště u dětí, vyšetřeny hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi, a poté by měly být často monitorovány/sledovány, pod dohledem ošetřujícího lékaře.

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

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

Stanovení odpovědi na léčbu

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

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

Uspokojivá odpověď je definována jako ≥ 30 % snížení hladin fenylalaninu v krvi nebo dosažení terapeutických cílových hladin fenylalaninu v krvi definovaných individuálně pro každého pacienta ošetřujícím lékařem. Pacienti, kteří nedosáhnou této úrovně odpovědi během popsané jednoměsíční testovací fáze, mají být považováni za nereagující na léčbu. Tito pacienti nemají být sapropterin-dihydrochloridem léčeni a podávání sapropterin-dihydrochloridu je třeba přerušit.

Jakmile je stanovena schopnost reagovat na léčivý přípravek, může být dávkování upraveno v rozmezí od 5 do 20 mg/kg/den podle odpovědi na léčbu.

Doporučuje se, aby byly hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi vyšetřeny jeden nebo dva týdny po každé úpravě dávkování, a aby byly poté často monitorovány podle pokynů ošetřujícího lékaře. Pacienti léčení sapropterin-dihydrochloridem musí dále dodržovat dietu s omezením příjmu fenylalaninu a musí podstupovat pravidelné klinické hodnocení (jako je monitorování hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi, příjem živin a psychomotorický vývoj).

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin nebo jater

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

Pediatrická populace

Dávkování u dospělých, dětí a dospívajících je stejné.

Způsob podání

Perorální podání.

Sapropterin Dipharma se má užívat s jídlem pro zvýšení absorpce.

U pacientů s fenylketonurií (PKU) se Sapropterin Dipharma podává v jedné denní dávce a ve stejnou denní dobu, přednostně ráno.

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

Roztok je zapotřebí spotřebovat do 30 minut od počátečního rozpuštění. Nepoužitý roztok je nutno po podání zlikvidovat.

Předepsanou dávku přípravku Sapropterin Dipharma prášek pro perorální roztok rozpuštěného ve vodě lze podávat enterální výživovou sondou ≥ 4 Fr (francouzská katetrová stupnice). Při podávání léčivého přípravku se řiďte pokyny výrobce výživové sondy. Aby bylo zajištěno adekvátní dávkování, musí být enterální výživová sonda po podání perorálního roztoku propláchnuta vodou. Další podrobnosti viz bod 6.6.

Pacienti s tělesnou hmotností nad 20 kg

Obsah sáčku(ů) je třeba vysypat do 60 ml až 240 ml vody nebo jablečné šťávy, kde se míchá do rozpuštění. Prášek pro perorální roztok lze také rozmíchat v malém množství měkké potravy, např. jablečném pyré nebo pudinku.

Děti s tělesnou hmotností do 20 kg (používejte pouze 100mg sáčky s práškem)

Odměrné pomůcky nutné pro podání dávky u dětí s tělesnou hmotností do 20 kg (tj. šálek s odměrnými značkami ukazujícími 20, 40, 60, 80 ml; stříkačky pro perorální podání o objemu 10 ml a 20 ml s odměrnými značkami po 1 ml) nejsou součástí balení přípravku Sapropterin Dipharma. Tyto pomůcky jsou dodávány na specializovaná pediatrická pracoviště pro vrozené poruchy metabolismu, která je poskytnou pečovatелům pacientů.

Příslušný počet 100mg sáčků se rozpustí v objemu vody nebo jablečné šťávy uvedeném v tabulkách 1–4 na základě předepsané celkové denní dávky. Při dávkování rovném 100 mg a násobkům 100 mg lze prášek pro perorální roztok také rozmíchat v malém množství měkké potravy, jako je jablečné pyré nebo pudink.

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

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

Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg/den)	Počet sáčků, které je třeba rozpustit (pouze síla 100 mg)	Objem roztoku (ml)	Objem roztoku, který má být podán (ml)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

*Odpovídá objemu celkové denní dávky.

Nepoužitý roztok zlikvidujte do 30 minut po rozpuštění prášku.

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

Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg/den)	Počet sáčků, které je třeba rozpustit (pouze síla 100 mg)	Objem roztoku (ml)	Objem roztoku, který má být podán (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

*Odpovídá objemu celkové denní dávky.

Nepoužitý roztok zlikvidujte do 30 minut po rozpuštění prášku.

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

Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg/den)	Počet sáčků, které je třeba rozpustit (pouze síla 100 mg)	Objem roztoku (ml)	Objem roztoku, který má být podán (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

*Odpovídá objemu celkové denní dávky.

Nepoužitý roztok zlikvidujte do 30 minut po rozpuštění prášku.

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

Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg/den)	Počet sáčků, které je třeba rozpustit (pouze síla 100 mg)	Objem roztoku (ml)	Objem roztoku, který má být podán (ml)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

*Odpovídá objemu celkové denní dávky.

Nepoužitý roztok zlikvidujte do 30 minut po rozpuštění prášku.

Při čištění se píst vyjme z válce stříkačky pro perorální podání. Obě části stříkačky pro perorální podání a šálek se opláchnou teplou vodou a nechají uschnout na vzduchu. Když je stříkačka pro perorální podání suchá, píst se zasune zpět do válce. Stříkačka pro perorální podání a šálek se uloží

pro další použití.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dodržování diety

Pacienti léčení sapropterin-dihydrochloridem musí dále dodržovat dietu s omezením příjmu fenylalaninu a musí podstupovat pravidelné klinické hodnocení (jako je monitorování hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi, příjem živin a psychomotorický vývoj).

Nízké hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi

Trvalá nebo recidivující dysfunkce metabolické dráhy fenylalanin-tyrosin-dihydroxy-L-fenylalanin (DOPA) může vyvolat nedostatečnou syntézu bílkovin a neurotransmiterů. Prodloužená expozice nízkým hladinám fenylalaninu v krvi během dětství souvisela s poruchou vývoje nervové soustavy. Aktivní sledování příjmu fenylalaninu a celkového příjmu bílkovin jsou při užívání sapropterin-dihydrochloridu nutné pro zajištění odpovídající kontroly hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi a rovnováhy příjmu živin.

Jiná onemocnění

Během současně probíhajícího jiného onemocnění je doporučená konzultace s lékařem, protože hladiny fenylalaninu se mohou zvýšit.

Konvulze

Opatrnost má být věnována předepisování sapropterin-dihydrochloridu pacientům, kteří jsou léčeni levodopou. Při současném podávání levodopy a sapropterinu pacientům s deficitem BH4 byly pozorovány konvulze, exacerbace konvulzí, zvýšená excitabilita a iritabilita (viz bod 4.5).

Ukončení léčby

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

Obsah draslíku

Sapropterin Dipharma 100 mg prášek pro perorální roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,3 mmol (11,7 mg) draslíku v jednom sáčku. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku.

Sapropterin Dipharma 500 mg prášek pro perorální roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,6 mmol (62,6 mg) draslíku v jednom sáčku. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ačkoli současné podávání inhibitorů dihydrofolátreduktázy (např. methotrexát, trimethoprim) nebylo hodnoceno, mohou takovéto přípravky vzájemně interferovat s metabolismem BH4. Při používání těchto léčivých přípravků se sapropterinem-dihydrochloridu je doporučená opatrnost.

BH4 je kofaktorem syntetázy oxidu dusnatého. Opatrnost je doporučena během současného užití sapropterin-dihydrochloridu se všemi léčivými přípravky, které vyvolávají vazodilataci (včetně

topických přípravků) ovlivněním metabolismu nebo účinku oxidu dusnatého, včetně klasických donorů oxidu dusnatého (např. glycerol-trinitrát, isosorbid-dinitrát, nitroprusid sodný, molsidomin), inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5) a minoxidil.

Opatrnost má být věnována předepisování sapropterin-dihydrochloridu pacientům, kteří jsou léčeni levodopou. Při současném podávání levodopy a sapropterinu pacientům s deficitem BH4 byly pozorovány případy konvulzí, exacerbace konvulzí, zvýšené vznětlivosti excitability a iritability..

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání sapropterin-dihydrochloridu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, pokud se týče těhotenství, embryonálního/fetálního vývoje, porodu nebo postnatálního vývoje.

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

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

Použití sapropterin-dihydrochloridu má být zváženo, pouze pokud přísná dietní opatření nesnižují odpovídajícím způsobem hladiny fenylalaninu v krvi. Při předepisování těhotným ženám je nezbytná opatrnost.

Kojení

Není známo, zda se sapropterin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Sapropterin-dihydrochlorid se během kojení nemá podávat.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V pivotních klinických studiích se sapropterin-dihydrochloridem a z postmarketingových zkušeností byly identifikovány následující nežádoucí účinky.

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

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

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

Poruchy imunitního systému

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

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: hypofenylalaninemie

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi časté: rinorea

Časté: faryngolaryngeální bolest, nosní kongesce, kašel

Gastrointestinální poruchy

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

Není známo: gastritida, ezofagitida

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Hyperfenylalaninemie (HPA) je diagnostikována jako abnormální zvýšení hladin fenylalaninu v krvi a

je obvykle důsledkem autozomálně recesivních mutací genů kódujících enzym fenylalanin-hydroxylázu (v případě fenylketonurie) nebo enzymy účastníci se biosyntézy nebo regenerace 6R-tetrahydrobiopterinu (6R-BH4) (v případě deficitu BH4). Do deficitu BH4 patří skupina poruch, které vznikají

v důsledku mutací nebo delecí genů kódujících jeden z pěti enzymů účastnících se biosyntézy nebo recyklace BH4. V obou případech nemůže být fenylalanin účinně transformován na aminokyselinu tyrosin, což vede k zvýšení hladin fenylalaninu v krvi.

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

Podstatou podávání sapropterin-dihydrochloridu u pacientů s PKU reagujících na BH4 je zvýšení aktivity porušené fenylalanin-hydroxylázy a tím zvýšení nebo obnova oxidativního metabolismu fenylalaninu, který je dostatečný pro snížení nebo udržení hladin fenylalaninu v krvi, zabránění nebo snížení další akumulace fenylalaninu a zvýšení tolerance příjmu fenylalaninu v potravě. Důvod podávání sapropterin-dihydrochloridu u pacientů s deficitem BH4 je substituce chybějících hladin BH4 a tím obnova aktivity fenylalanin-hydroxylázy.

Klinická účinnost

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

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

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

Pediatrická populace

Bezpečnost, účinnost a populační farmakokinetika sapropterinu u pediatrických pacientů ve věku

<7 let byly hodnoceny ve dvou otevřených studiích.

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

56 pediatrických pacientů s PKU ve věku <4 let bylo randomizováno v poměru 1:1 buď k léčbě sapropterinem v dávce 10 mg/kg/den společně s dietou s omezením fenylalaninu (n=27), nebo pouze k dietě s omezením fenylalaninu (n=29) během 26-týdenního období studie.

Cílem bylo, aby si všichni pacienti udrželi hladiny fenylalaninu v krvi v rozmezí 120–360 $\mu\text{mol/l}$ (definované jako ≥ 120 až < 360 $\mu\text{mol/l}$) při monitorovaném dietním příjmu během 26-týdenního období studie. Pokud se přibližně po 4 týdnech pacientova tolerance fenylalaninu nezvýšila o $>20\%$ oproti výchozímu stavu, byla dávka sapropterinu zvýšena v jednom kroku na 20 mg/kg/den. Výsledky této studie prokázaly, že denní dávky 10 nebo 20 mg/kg/den sapropterinu společně s dietou s omezením fenylalaninu vedly k statisticky významným zlepšením tolerance fenylalaninu v potravě v porovnání se samotnou dietou s omezením fenylalaninu při udržení hladin fenylalaninu v krvi v cílovém rozmezí (≥ 120 až < 360 $\mu\text{mol/l}$). Upravená průměrná tolerance fenylalaninu v potravě ve skupině užívající sapropterin společně s dietou s omezením fenylalaninu byla 80,6 mg/kg/den a byla statisticky významně vyšší ($p < 0,001$), než upravená průměrná tolerance fenylalaninu v potravě ve skupině se samotnou dietou s omezením fenylalaninu (50,1 mg/kg/den). V období prodloužení klinické studie pacienti vykazovali toleranci fenylalaninu ve stravě, když byli léčeni sapropterin-dihydrochloridem společně s dietou s omezením fenylalaninu, s prokazatelným benefitem v průběhu 3,5 roku.

Druhá studie byla multicentrická, nekontrolovaná, otevřená studie určená k vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti z hlediska zachování neurokognitivní funkce sapropterin-dihydrochloridu v dávce 20 mg/kg/den v kombinaci s dietou s omezením fenylalaninu u dětí s PKU mladších 7 let v době zařazení do studie. V rámci první části studie (po dobu 4 týdnů) byla hodnocena reakce pacientů na přípravek sapropterin; v rámci druhé části studie (trvající až dalších 7 let sledování) byla hodnocena neurokognitivní funkce způsoby přiměřenými věku pacienta a monitorována bezpečnost při dlouhodobém používání u pacientů reagujících na sapropterin. Pacienti s pre existujícím neurokognitivním poškozením (IQ < 80) byli ze studie vyřazeni. Do první části studie bylo zařazeno devadesát tři pacientů; do druhé části bylo zařazeno 65 pacientů, z nichž 49 pacientů (75 %) studii dokončilo a 27 pacientů (42 %) poskytlo data v plném rozsahu stupnice IQ (FSIQ) v 7. roce.

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Populační farmakokinetika

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

Lékové interakce

Studie *in vitro*

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

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

Studie *in vivo*

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

U potkanů byl po chronickém perorálním podávání sapropterin-dihydrochloridu v dávkách stejných nebo mírně přesahujících maximální doporučenou dávku u člověka pozorován zvýšený výskyt změn mikroskopické morfologie renálních buněk (basofilie sběrných kanálků).

Bylo zjištěno, že sapropterin má slabé mutagenní účinky u bakteriálních buněk a v plicích a ovariálních buňkách čínského křečička byly detekovány zvýšené chromozomální aberace. Nebyly však pozorovány genotoxické účinky sapropterinu během *in vitro* testu u humánních lymfocytů a rovněž během *in vivo* mikronukleárních testů u myší.

V perorální studii kancerogenity u myší nebyla při denních dávkách až 250 mg/kg (12,5 až 50-krát vyšší, než jsou terapeutické dávky u člověka) pozorována žádná tumorigenní aktivita.

Zvracení bylo pozorováno jak ve studiích farmakologie vztahující se k bezpečnosti, tak ve studiích opakované toxicity. Předpokládá se, že zvracení souvisí s pH roztoku obsahujícího sapropterin.

Nebyl zjištěn žádný důkaz o teratogenních účincích u potkanů a králíků v dávkách asi 3 až 10-krát vyšších, než je maximální doporučená dávka u člověka vypočtená podle plochy tělesného povrchu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Kalium-citrát (E 332)
Sukralóza (E 955)
Kyselina askorbová (E 300)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Laminovaný sáček z polyetylentereftalátu, hliníku, polyetyleny, tepelně zatavený na čtyřech stranách. Vnitřní odtrhovací zářez je umístěn v rohu sáčku a slouží k usnadnění otevření sáčku.

Krabička obsahuje 30 sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Likvidace

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

Příprava a zacházení s přípravkem

Sapropterin Dipharma prášek pro perorální roztok se vysype do vody nebo jablečné šťávy a míchá se do rozpuštění. Prášek pro perorální roztok lze také rozmíchat v malém množství měkké potravy (např. jablečném pyré nebo pudinku). Po rozpuštění přípravku Sapropterin Dipharma prášek pro perorální roztok ve vodě má mít roztok čirý, bezbarvý až žlutý vzhled. Přípravek má být podán do 30 minut.

Návod pro použití viz bod 4.2.

Podávání prostřednictvím enterální výživové sondy

Předepsanou dávku přípravku Sapropterin Dipharma prášek pro perorální roztok rozpuštěného ve vodě lze podávat enterální výživovou sondou ≥ 4 Fr (francouzská katetrová stupnice). V případě podávání pomocí enterální výživové sondy má zdravotnický pracovník vybrat vhodnou komerčně dostupnou sondu.

Bylo prokázáno, že nasogastrické výživové sondy vyrobené z polyvinylchloridu (PVC) a polyuretanu (PUR) a PEG výživové sondy vyrobené ze silikonu jsou kompatibilní s perorálním roztokem. Velikost sondy vhodné k zamýšlenému použití a věkovou skupinu je 4 až 18 Fr, tj. malé až střední sondy pro podávání výživy pediatrickým pacientům a dospělým. Při podávání léčivého přípravku se řiďte pokyny výrobce výživové sondy. Aby bylo zajištěno adekvátní dávkování, musí být enterální výživová sonda po podání perorálního roztoku propláchnuta vodou. Doporučená velikost enterální výživové sondy a objem proplachu pro dosažení plné dávky jsou uvedeny v tabulce níže.

Tabulka 5: Doporučená velikost enterální výživové sondy a objem proplachu

Doporučená velikost sondy (průměr)	Doporučený objem proplachu (na základě sondy o délce)
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. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16/02/2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA a ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sapropterin Dipharma 100 mg rozpustné tablety

sapropterin-dihydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna rozpustná tableta obsahuje 100 mg sapropterin-dihydrochloridu, což odpovídá 77 mg sapropterin.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

rozpustná tableta

30 rozpustných tablet

120 rozpustných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Pouze krabička]
Sapropterin Dipharma 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

[Pouze krabička]
2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

[Pouze krabička]
PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA 100 mg prášek pro perorální roztok****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sapropterin Dipharma 100 mg prášek pro perorální roztok

sapropterin-dihydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje 100 mg sapropterin-dihydrochlorid, což odpovídá 77 mg sapropterinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také draslík. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro perorální roztok

30 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Jednorázové sáčky.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/21/1620/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sapropterin Dipharma 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČEK 100 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sapropterin Dipharma 100 mg prášek pro perorální roztok

sapropterin-dihydrochlorid

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Perorální podání

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA 500 mg prášek pro perorální roztok****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sapropterin Dipharma 500 mg prášek pro perorální roztok

sapropterin-dihydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje 500 mg sapropterin-dihydrochloridu, což odpovídá 384 mg sapropterinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také draslík. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro perorální roztok

30 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍPřed použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

Jednorázové sáčky.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1620/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sapropterin Dipharma 500 mg sáček

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČEK 500 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sapropterin Dipharma 500 mg prášek pro perorální roztok

sapropterin-dihydrochlorid

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Sapropterin Dipharma 100 mg rozpustné tablety sapropterin-dihydrochlorid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Sapropterin Dipharma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Sapropterin Dipharma užívat
3. Jak se Sapropterin Dipharma užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Sapropterin Dipharma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Sapropterin Dipharma a k čemu se používá

Sapropterin Dipharma obsahuje léčivou látku sapropterin, což je syntetická kopie tělu vlastní látky, označované jako tetrahydrobiopterin (BH4). BH4 je nutný k tomu, aby tělo využívalo aminokyselinu označovanou jako fenylalanin pro tvorbu jiné aminokyseliny, označované jako tyrosin.

Sapropterin Dipharma se používá k léčbě hyperfenylalaninémie (HPA) nebo fenylketonurie (PKU) u pacientů jakéhokoli věku. HPA a PKU jsou důsledkem abnormálně vysokých hladin fenylalaninu v krvi, které mohou být škodlivé. Sapropterin Dipharma snižuje tyto hladiny u některých pacientů, kteří reagují na BH4 a může pomoci zvýšit množství fenylalaninu, který může být součástí potravy.

Tento přípravek se také používá k léčbě dědičného onemocnění, označovaného jako deficit BH4, u pacientů jakéhokoli věku, při kterém tělo není schopno vytvářet dostatek BH4. Protože hladiny BH4 jsou velmi nízké, nemůže tělo využívat fenylalanin správně a jeho hladiny se zvyšují, což má škodlivé účinky. Dodáním BH4, který nemůže tělo vytvářet, Sapropterin Dipharma snižuje škodlivý nadbytek fenylalaninu v krvi a zvyšuje snášenlivost potravy s obsahem fenylalaninu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Sapropterin Dipharma užívat

Neužívejte přípravek Sapropterin Dipharma

- Jestliže jste alergický(á) na sapropterin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím Sapropterin Dipharma se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, zejména pokud:

- je Vám 65 let nebo více,
- máte potíže s ledvinami nebo játry,
- jste nemocný(á); konzultace s lékařem je doporučena během onemocnění, protože může dojít ke zvýšení hladin fenylalaninu,

- jste náchylný(á) k záchvatům křečí.

Jestliže jste léčen(a) přípravkem Sapropterin Dipharma, lékař Vám bude vyšetřovat krev, aby ověřil, kolik fenylalaninu a tyrosinu obsahuje a bude-li to nutné, může se rozhodnout upravit dávku přípravku Sapropterin Dipharma nebo Vaši dietu.

Ve své dietní léčbě musíte pokračovat podle doporučení svého lékaře. Dietu neměňte bez porady se svým lékařem. I když užíváte přípravek Sapropterin Dipharma, mohou se u Vás objevit závažné neurologické problémy, pokud není hladina fenylalaninu v krvi odpovídajícím způsobem kontrolována. Lékař má během Vaší léčby přípravkem Sapropterin Dipharma pokračovat v častém sledování hladiny fenylalaninu v krvi, **aby se ujistil, že nebude příliš vysoká nebo příliš nízká.**

Další léčivé přípravky a přípravek Sapropterin Dipharma

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- levodopu (používá se k léčbě Parkinsonovy choroby),
- přípravky k léčbě nádorových onemocnění (např. methotrexát),
- přípravky k léčbě bakteriálních infekcí (např. trimethoprim),
- přípravky, které vyvolávají rozšíření cév (jako je glycerol-trinitrát (GTN), isosorbid-dinitrát (ISDN), nitroprusid sodný (SNP), molsidomin, minoxidil).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste těhotná, lékař Vám řekne, jak kontrolovat odpovídajícím způsobem hladiny fenylalaninu. Kdyby tyto hladiny nebyly důsledně kontrolovány před a během těhotenství, mohlo by to ohrozit Vás i Vaše dítě. Lékař bude sledovat omezení příjmu fenylalaninu před a během těhotenství.

Pokud přísná dieta nesníží odpovídajícím způsobem hladiny fenylalaninu v krvi, lékař zváží, zda musíte nadále tento přípravek užívat.

Tento přípravek byste neměla užívat, pokud kojíte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by Sapropterin Dipharma ovlivnil schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Sapropterin Dipharma obsahuje sodík

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

3. Jak se Sapropterin Dipharma užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Dávkování při PKU

Doporučená úvodní dávka přípravku Sapropterin Dipharma u pacientů s PKU je 10 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti. Užívejte Sapropterin Dipharma v jedné denní dávce s jídlem pro zvýšení vstřebávání, ve stejnou denní dobu, přednostně ráno. Dávku může lékař upravit, obvykle mezi 5 a 20 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti a den, v závislosti na Vašem stavu.

Dávkování při deficitu BH4

Doporučená úvodní dávka Sapropterin Dipharma u pacientů s deficitem BH4 je 2 až 5 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti. Užívejte Sapropterin Dipharma s jídlem pro zvýšení vstřebávání. Rozdělte celkovou denní dávku do 2 až 3 dílčích dávek užívaných během dne. Dávku může lékař upravit až na

20 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti a den, v závislosti na Vašem stavu.

Níže uvedená tabulka uvádí příklad výpočtu vhodné dávky

Tělesná hmotnost (kg)	Počet tablet o síle 100 mg (dávka 10 mg/kg)	Počet tablet o síle 100 mg (dávka 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Způsob podání

U pacientů s PKU se celková denní dávka užívá jednou denně vždy ve stejnou dobu, přednostně ráno.

U pacientů s deficitem BH4 se celková denní dávka rozděluje do 2 až 3 dílčích dávek užívaných během dne.

Použití u všech pacientů

Vložte předepsaný počet tablet do sklenice nebo šálku s vodou nebo jablečnou šťávou přesně tak, jak je popsáno níže, a míchejte, dokud se tablety nerozpustí.

Může trvat několik minut, než se tablety rozpustí. Pro urychlení rozpuštění lze tablety rozdrtit.

V roztoku mohou být viditelné malé částice, které nemají vliv na účinnost přípravku.

Rozpuštěný Sapropterin Dipharma vypijte spolu s jídlem během 15 až 20 minut od jeho přípravy.

Rozpustné tablety přípravku Sapropterin Dipharma se mohou také rozdrtit a poté rozmíchat v malém množství měkké potravy, jako je jablečné pyré nebo pudink.

V případě potřeby lze rozpustné tablety přípravku Sapropterin Dipharma podávat enterální výživovou sondou. Podrobnosti o tom, jak to udělat, získáte od svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Použití u pacientů s tělesnou hmotností nad 20 kg

Vložte tablety do sklenice nebo šálku (60 až 240 ml) s vodou nebo jablečnou šťávou a míchejte, dokud se tablety nerozpustí. Rozpustné tablety lze také rozmíchat v malém množství měkké potravy.

Použití u dětí s tělesnou hmotností do 20 kg

Dávka vychází z tělesné hmotnosti. Bude se měnit s tím, jak Vaše dítě roste. Váš lékař Vás bude informovat o:

- počtu tablet přípravku Sapropterin Dipharma potřebných pro jednu dávku,
- množství vody nebo jablečné šťávy potřebné pro rozmíchání jedné dávky přípravku Sapropterin Dipharma,
- množství roztoku, které musíte podat svému dítěti jako předepsanou dávku.

Vaše dítě by mělo vypít roztok spolu s jídlem.

Podajte svému dítěti předepsané množství roztoku během 15 až 20 minut po rozpuštění. Pokud není možné, abyste podal(a) svému dítěti dávku během 15 až 20 minut po rozpuštění tablet, bude nutné připravit nový roztok, protože nepoužitý roztok nemá být použit po více než 20 minutách. Při dávkování rovném 100 mg a násobkům 100 mg mohou být rozpustné tablety také rozmíchány v malém množství měkké potravy, jako je jablečné pyré nebo pudink.

Pomůcky nutné pro přípravu a podání dávky přípravku Sapropterin Dipharma Vašemu dítěti

- Počet tablet přípravku Sapropterin Dipharma potřebný pro jednu dávku
- Šálek na lék s odměrnými značkami 20, 40, 60 a 80 ml
- Sklenice nebo šálek

- Malá lžička nebo čistá pomůcka na rozmíchání
- Stříkačka pro perorální podání (s odměrnými značkami po 1 ml) (10ml stříkačka pro podání objemu ≤ 10 ml nebo 20ml stříkačka pro podání objemu >10 ml)

Požádejte svého lékaře o šálek na lék pro rozpuštění tablet a o stříkačku pro perorální podání o objemu 10 ml nebo 20 ml, pokud tyto pomůcky nemáte.

Kroky pro přípravu a užívání Vaší dávky:

- Vložte předepsaný počet tablet do šálku na lék. Nalijte do šálku na lék potřebné množství vody nebo jablečné šťávy podle pokynů lékaře (příklad: lékař Vám řekl, abyste použil(a) 20 ml vody pro rozpuštění jedné tablety přípravku Sapropterin Dipharma). Zkontrolujte, že množství tekutiny odpovídá množství, které Vám sdělil Váš lékař. Míchejte tablety malou lžičkou nebo čistou pomůckou na míchání, dokud se nerozpustí.
- Pokud Vám lékař řekl, abyste podal(a) pouze část roztoku, vložte hrot stříkačky pro perorální podání do šálku na lék. Pomalým tahem za píst nasajte množství, které Vám sdělil Váš lékař.
- Pomalým stlačováním pístu přeneste všechny roztok v stříkačce pro perorální podání do sklenice nebo šálku pro podávání (příklad: jestliže Vám lékař řekl, abyste rozpustil(a) dvě tablety přípravku Sapropterin Dipharma ve 40 ml vody nebo jablečné šťávy a podal(a) 30 ml svému dítěti, tak pomocí 20 ml dávkovací stříkačky pro perorální podání nasajete ve dvou krocích 30 ml (např. 20 ml + 10 ml) roztoku a přenesete toto množství roztoku do sklenice nebo šálku pro podání). Použijte 10ml stříkačku pro perorální podání pro podání objemu ≤ 10 ml nebo 20ml stříkačku pro perorální podání pro podání objemu >10 ml.
- Pokud je Vaše dítě příliš malé, takže nedokáže pít ze sklenice nebo šálku, můžete podat roztok pomocí stříkačky pro perorální podání. Nasajte předepsaný objem roztoku připraveného v šálku na lék a vložte hrot stříkačky pro perorální podání do úst dítěte. Namířte hrot dávkovací stříkačky pro perorální podání směrem ke tváři. Pomalu a krátce opakovaně stlačujte píst, dokud není ze stříkačky pro perorální podání podán veškerý roztok.
- Veškerý zbývající roztok zlikvidujte. Vyjměte píst z válce stříkačky pro perorální podání. Opláchněte obě části stříkačky pro perorální podání a šálek na lék horkou vodou a nechte je uschnout na vzduchu. Když je dávkovací stříkačka pro perorální podání suchá, zasuněte píst zpět do válce. Uložte stříkačku pro perorální podání a šálek na lék pro další použití.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Sapropterin Dipharma, než jste měl(a).

Pokud užijete více přípravku Sapropterin Dipharma, než je předepsáno, mohou se u Vás objevit nežádoucí účinky, které mohou zahrnovat bolest hlavy a závratě. Pokud užijete více přípravku Sapropterin Dipharma, než je předepsáno, ihned kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Sapropterin Dipharma

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Vezměte si další dávku v obvyklém čase.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Sapropterin Dipharma

Neukončujte užívání přípravku Sapropterin Dipharma bez předchozí rady se svým lékařem, protože hladiny fenylalaninu ve Vaší krvi se mohou zvyšovat.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Bylo hlášeno několik případů alergických reakcí (jako je kožní vyrážka a závažné reakce). Jejich frekvence není známa (četnost z dostupných údajů nelze určit).

Pokud máte zarudlá svědící vystouplá místa na kůži (kopřivka), rýmu, rychlý nebo nepravidelný tep, otok jazyka a hrdla, kýcháte, sípavě dýcháte, máte závažné dechové potíže nebo závratě, může se jednat o závažnou alergickou reakci na přípravek. Jestliže tyto známky zaznamenáte, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)
Bolest hlavy a rýma.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)
Bolest v krku, nosní kongesce nebo ucpaní nosu, kašel, průjem, zvracení, bolest břicha, příliš nízké hladiny fenylalaninu v krvi, porucha trávení a nevolnost (pocit na zvracení) (viz bod 2. „Upozornění a opatření“).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Gastritida (zánět sliznice žaludku), ezofagitida (zánět výstelky jícnu).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Sapropterin Dipharma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Sapropterin Dipharma obsahuje

- Léčivou látkou je sapropterin-dihydrochlorid. Jedna tableta obsahuje 100 mg sapropterin-dihydrochloridu, což odpovídá 77 mg sapropterinu.
- Pomocnými látkami jsou mannitol (E 421), krosповidon typ A, kopovidon K 28, kyselina askorbová (E 300), natrium-stearyl-fumarát, riboflavin (E 101) a bezvodý koloidní oxid křemičitý (E 551). Viz bod 2. „Sapropterin Dipharma obsahuje sodík“.

Jak Sapropterin Dipharma vypadá a co obsahuje toto balení

Sapropterin Dipharma 100 mg rozpustné tablety jsou kulaté, téměř bílé až světle žluté tablety, přibližně 10 mm x 3,65 mm, na jedné straně je vyraženo „11“ a na druhé straně je půlicí rýha. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

Přípravek je k dispozici v lahvičkách s dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem, který obsahuje vysoušedlo (silikagel). Balení obsahuje 30 nebo 120 rozpustných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

nebo

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

nebo

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Sapropterin Dipharma 100 mg prášek pro perorální roztok Sapropterin Dipharma 500 mg prášek pro perorální roztok sapropterin-dihydrochlorid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Sapropterin Dipharma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Sapropterin Dipharma užívat
3. Jak se Sapropterin Dipharma užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Sapropterin Dipharma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Sapropterin Dipharma a k čemu se používá

Sapropterin Dipharma obsahuje léčivou látku sapropterin, což je syntetická kopie tělu vlastní látky, označované jako tetrahydrobiopterin (BH4). BH4 je nutný k tomu, aby tělo využívalo aminokyselinu, označovanou jako fenylalanin, pro tvorbu jiné aminokyseliny, označované jako tyrosin.

Sapropterin Dipharma se používá k léčbě hyperfenylalaninémie (HPA) nebo fenylketonurie (PKU) u pacientů jakéhokoli věku. HPA a PKU jsou důsledkem abnormálně vysokých hladin fenylalaninu v krvi, které mohou být škodlivé. Sapropterin Dipharma snižuje tyto hladiny u některých pacientů, kteří reagují na BH4 a může pomoci zvýšit množství fenylalaninu, který může být součástí potravy.

Tento přípravek se také používá k léčbě dědičného onemocnění označovaného jako deficit BH4 u pacientů jakéhokoli věku, při kterém tělo není schopno vytvářet dostatek BH4. Protože hladiny BH4 jsou velmi nízké, nemůže tělo využívat fenylalanin správně a jeho hladiny se zvyšují, což má škodlivé účinky. Dodáním BH4, který nemůže tělo vytvářet, snižuje Sapropterin Dipharma škodlivý nadbytek fenylalaninu v krvi a zvyšuje snášenlivost potravy s obsahem fenylalaninu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Sapropterin Dipharma užívat

Neužívejte přípravek Sapropterin Dipharma

- jestliže jste alergický(á) na sapropterin, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím Sapropterin Dipharma se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, zejména pokud:

- je Vám 65 let nebo více,
- máte potíže s ledvinami nebo játry,
- jste nemocný(á); konzultace s lékařem je doporučena během onemocnění, protože může dojít ke zvýšení hladin fenylalaninu,

- jste náchylný(á) k záchvatům křečí.

Jestliže jste léčen(a) přípravkem Sapropterin Dipharma, lékař Vám bude vyšetřovat krev, aby ověřil, kolik fenylalaninu a tyrosinu obsahuje a bude-li to nutné, může se rozhodnout upravit dávku přípravku nebo Vaši dietu.

Musíte pokračovat ve své dietní léčbě podle doporučení svého lékaře. Dietu neměňte bez porady se svým lékařem. I když užíváte přípravek Sapropterin Dipharma, mohou se u Vás objevit závažné neurologické problémy, pokud není hladina fenylalaninu v krvi odpovídajícím způsobem kontrolována. Lékař má během Vaší léčby přípravkem Sapropterin Dipharma pokračovat v častém sledování hladiny fenylalaninu v krvi, **aby se ujistil, že nebude příliš vysoká nebo příliš nízká.**

Další léčivé přípravky a přípravek Sapropterin Dipharma

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- levodopu (používá se k léčbě Parkinsonovy choroby),
- přípravky k léčbě nádorových onemocnění (např. methotrexát),
- přípravky k léčbě bakteriálních infekcí (např. trimethoprim),
- přípravky, které vyvolávají rozšíření cév (jako je glycerol-trinitrát (GTN), isosorbid-dinitrát (ISDN), nitroprusid sodný (SNP), molsidomin, minoxidil).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste těhotná, lékař Vám řekne, jak kontrolovat odpovídajícím způsobem hladiny fenylalaninu. Kdyby tyto hladiny nebyly důsledně kontrolovány před a během těhotenství, mohlo by to ohrozit Vás i Vaše dítě. Lékař bude sledovat omezení příjmu fenylalaninu před a během těhotenství.

Pokud přísná dieta nesníží odpovídajícím způsobem hladiny fenylalaninu v krvi, lékař zváží, zda musíte nadále tento přípravek užívat.

Tento přípravek byste neměla užívat, pokud kojíte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by Sapropterin Dipharma ovlivnil schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Sapropterin Dipharma obsahuje draslík

Sapropterin Dipharma 100 mg prášek pro perorální roztok

Tento přípravek obsahuje 0,3 mmol (11,7 mg) draslíku v jednom sáčku. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku.

Sapropterin Dipharma 500 mg prášek pro perorální roztok

Tento přípravek obsahuje 1,6 mmol (62,6 mg) draslíku v jednom sáčku. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku.

3. Jak se Sapropterin Dipharma užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Sapropterin Dipharma 500 mg je určen pouze pro pacienty s tělesnou hmotností nad 25 kg.

Dávkování při PKU

Doporučená úvodní dávka přípravku Sapropterin Dipharma u pacientů s PKU je 10 mg na každý

kilogram tělesné hmotnosti. Užívejte Sapropterin Dipharma v jedné denní dávce s jídlem pro zvýšení vstřebávání, ve stejnou denní dobu, přednostně ráno. Dávku může lékař upravit, obvykle mezi 5 a 20 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti a den, v závislosti na Vašem stavu.

Dávkování při deficitu BH4

Doporučená úvodní dávka Sapropterin Dipharma u pacientů s deficitem BH4 je 2 až 5 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti. Sapropterin Dipharma užívejte s jídlem pro zvýšení vstřebávání. Rozdělte celkovou denní dávku do 2 až 3 dílčích dávek užívaných během dne. Dávku může lékař upravit až na 20 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti a den, v závislosti na Vašem stavu.

Níže uvedená tabulka uvádí příklad výpočtu vhodné dávky

Tělesná hmotnost (kg)	Počet 100 mg sáčků (dávka 10 mg/kg)	Počet 100 mg sáčků (dávka 20 mg/kg)	Počet 500 mg sáčků (dávka 10 mg/kg)	Počet 500 mg sáčků (dávka 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

Způsob podání

U pacientů s PKU se celková denní dávka užívá jednou denně vždy ve stejnou dobu, přednostně ráno.

U pacientů s deficitem BH4 se celková denní dávka rozděluje do 2 až 3 dílčích dávek užívaných během dne.

Použití u pacientů s tělesnou hmotností nad 20 kg

Musíte vědět, jakou dávku přípravku Sapropterin Dipharma Vám lékař předepsal.

Sapropterin Dipharma 100 mg prášek pro perorální roztok

Pro vyšší dávky Vám může lékař rovněž předepsat přípravek Sapropterin Dipharma 500 mg prášek pro perorální roztok.

Sapropterin Dipharma 500 mg prášek pro perorální roztok

Pro přesnou dávku Vám může lékař předepsat také přípravek Sapropterin Dipharma 100 mg prášek pro perorální roztoku.

Ujistěte se, že víte, zda máte pro přípravu své dávky používat Sapropterin Dipharma 100 mg nebo 500 mg prášek pro perorální roztok, nebo oba léčivé přípravky.

Sáček(y) otevřete pouze v případě, že jste připraven(a) ho (je) použít.

Příprava sáčku(ů)

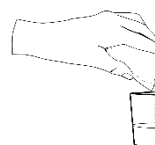
- Otevřete sáček(y) přípravku Sapropterin Dipharma prášek pro perorální roztok přeložením (1) a odtržením (2) nebo odstřížením podél tečkované čáry v horní části sáčku.
- Vyprázdněte (3) obsah sáčku(ů) do 60 ml až 240 ml vody nebo jablečné šťávy. Po rozpuštění prášku Sapropterin Dipharma ve vodě musí být roztok čirý, bezbarvý až žlutý. Prášek pro perorální roztok lze také rozmíchat v malém množství měkké potravy, např. jablečném pyré nebo pudinku.



(1)



(2)



(3)

Podávání léku

- Roztok vypijte nebo směs užijte do 30 minut.

V případě potřeby může být přípravek Sapropterin Dipharma prášek pro perorální roztok podáván enterální výživovou sondou. Podrobnosti o tom, jak to udělat, získáte od svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Použití u dětí s tělesnou hmotností do 20 kg

Pro přípravu přípravku Sapropterin Dipharma u dětí s tělesnou hmotností do 20 kg používejte pouze 100mg sáčky.

Dávka vychází z tělesné hmotnosti. Bude se měnit s tím, jak Vaše dítě poroste. Lékař Vás bude informovat o:

- počtu sáčků Sapropterin Dipharma 100 mg potřebných pro jednu dávku,
- množství vody nebo jablečné šťávy potřebné pro rozmíchání jedné dávky přípravku Sapropterin Dipharma,
- množství roztoku, které musíte podat svému dítěti jako předepsanou dávku.

Vaše dítě by mělo vypít roztok spolu s jídlem.

Podejte svému dítěti předepsané množství roztoku během 30 minut po rozpuštění. Pokud není možné, abyste podal(a) svému dítěti dávku během 30 minut po rozpuštění prášku, musíte připravit nový roztok, protože nepoužitý roztok se nemá po více než 30 minutách užívat. Při dávkování rovném 100 mg a násobkům 100 mg lze prášek pro perorální roztok také rozmíchat v malém množství měkké potravy, jako je jablečné pyré nebo pudink.

Pomůcky nutné pro přípravu a podání dávky sapropterin-dihydrochloridu Vašemu dítěti

- Počet sáčků přípravku Sapropterin Dipharma 100 mg potřebný pro jednu dávku
- Šálek na lék s odměrnými značkami 20, 40, 60 a 80 ml
- Sklenice nebo šálek
- Malá lžička nebo čistá pomůcka na rozmíchání
- Stříkačka pro perorální podání (s odměrnými značkami po 1 ml) (10ml stříkačka pro podání objemu ≤ 10 ml nebo 20ml stříkačka pro podání objemu > 10 ml)

Požádejte svého lékaře o šálek na lék pro rozpuštění prášku a o stříkačku pro perorální podání o objemu 10 ml nebo 20 ml, pokud tyto pomůcky nemáte.

Kroky vedoucí k přípravě a podání dávky:

- Vysypejte předepsaný počet sáčků přípravku Sapropterin Dipharma 100 mg do šálku na lék. Nalijte do šálku na lék potřebné množství vody nebo jablečné šťávy podle pokynů lékaře (příklad: lékař Vám řekl, abyste použil(a) 20 ml vody pro rozpuštění jednoho sáčku přípravku Sapropterin Dipharma). Zkontrolujte, že množství tekutiny odpovídá množství, které Vám sdělil Váš lékař. Míchejte prášek malou lžičkou nebo čistou pomůckou na míchání, dokud se nerozpustí. Po rozpuštění prášku ve vodě musí být roztok čirý, bezbarvý až žlutý.
- Pokud Vám lékař řekl, abyste podal(a) pouze část roztoku, vložte hrot stříkačky pro perorální podání do šálku na lék. Pomalým tahem za píst nasajte množství, které Vám sdělil Váš lékař.
- Pomalým stlačováním pístu přeneste všechno množství roztoku v dávkovací stříkačce pro perorální podání do sklenice nebo šálku pro podávání (příklad: jestliže Vám lékař řekl, abyste rozpustil(a) dva sáčky přípravku Sapropterin Dipharma 100 mg ve 40 ml vody nebo jablečné šťávy a podal(a) 30 ml svému dítěti, tak pomocí 20 ml stříkačky pro perorální podání nasajete ve dvou krocích 30 ml (např. 20 ml + 10 ml) roztoku a přenesete toto množství roztoku do sklenice nebo šálku pro podání)) Použijte 10 ml stříkačku pro perorální podání pro podání objemu ≤ 10 ml nebo 20 ml stříkačku pro perorální podání pro podání objemu > 10 ml.
- Pokud je Vaše dítě příliš malé, takže nedokáže pít ze sklenice nebo šálku, můžete podat roztok pomocí stříkačky pro perorální podání. Nasajte předepsaný objem roztoku připraveného v šálku

na lék a vložte hrot stříkačky pro perorální podání do úst dítěte. Namiřte hrot dávkovací stříkačky pro perorální podání směrem ke tváři. Pomalu a krátce opakovaně stlačujte píst, dokud není ze stříkačky pro perorální podání podán veškerý roztok.

- Veškerý zbývající roztok zlikvidujte. Vyjměte píst z válce stříkačky pro perorální podání. Opláchněte obě části stříkačky pro perorální podání a šálek na lék horkou vodou a nechte je uschnout na vzduchu. Když je dávkovací stříkačka pro perorální podání suchá, zasuňte píst zpět do válce. Uložte stříkačku pro perorální podání a šálek na lék pro další použití.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Sapropterin Dipharma, než jste měl(a).

Pokud užijete více přípravku Sapropterin Dipharma než je předepsáno, mohou se u Vás objevit nežádoucí účinky, které mohou zahrnovat bolest hlavy a závratě. Pokud užijete více přípravku Sapropterin Dipharma, než je předepsáno, ihned kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Sapropterin Dipharma

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Vezměte si další dávku v obvyklém čase.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Sapropterin Dipharma

Neukončujte užívání přípravku Sapropterin Dipharma bez předchozí porady se svým lékařem, protože hladiny fenylalaninu ve Vaší krvi se mohou zvyšovat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Bylo hlášeno několik případů alergických reakcí (jako je kožní vyrážka a závažné reakce). Jejich frekvence není známa (četnost z dostupných údajů nelze určit).

Pokud máte zarudlá svědící vystouplá místa na kůži (kopřivka), rýmu, rychlý nebo nepravidelný tep, otok jazyka a hrdla, kýcháte, sípavě dýcháte, máte závažné dechové potíže nebo závratě, může se jednat o závažnou alergickou reakci na přípravek. Jestliže tyto známky zaznamenáte, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)

Bolest hlavy a rýma.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

Bolest v krku, překrvení nosní sliznice nebo ucpaný nos, kašel, průjem, zvracení, bolest břicha, příliš nízké hladiny fenylalaninu v krvi porucha trávení a nevolnost (pocit na zvracení) (viz bod 2. „Upozornění a opatření“).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Gastritida (zánět sliznice žaludku), ezofagitida (zánět výstelky jícnu).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Sapropterin Dipharma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na sáčku a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Sapropterin Dipharma obsahuje

- Léčivou látkou je sapropterin-dihydrochlorid.
Sapropterin Dipharma 100 mg: Jeden sáček obsahuje 100 mg sapropterin-dihydrochloridu, což odpovídá 77 mg sapropterinu.
Sapropterin Dipharma 500 mg: Jeden sáček obsahuje 500 mg sapropterin-dihydrochloridu, což odpovídá 384 mg sapropterinu.
- Pomocnými látkami jsou mannitol (E 421), kalium-citrát (E 332), sukralóza (E 955), kyselina askorbová (E 300). Viz bod 2. „Sapropterin Dipharma obsahuje draslík“.

Jak Sapropterin Dipharma vypadá a co obsahuje toto balení

Prášek pro perorální roztok je čirý, bílý až nažloutlý. Prášek je naplněn do sáčků, které obsahují 100 mg nebo 500 mg sapropterin-dihydrochloridu.

Balení obsahuje 30 sáčků.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Výrobce

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

nebo

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

nebo

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Poslední schválené informace „Příprava sáčku(ů)" k tomuto léčivému přípravku jsou k dispozici po naskenování QR kódu na krabici pomocí chytrého telefonu. Stejně informace jsou také k dispozici na následující adrese: <https://leafletsapropterin.ch/>