

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sapropterin Dipharma 100 mg διαλυτά δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε διαλυτό δισκίο περιέχει 100 mg σαπροπτερίνης διυδροχλωρικής (sapropterin dihydrochloride) ισοδύναμα με 77 mg σαπροπτερίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διαλυτό δισκίο.

Λευκό έως υπόλευκο, περίπου 10 mm x 3,65 mm, στρογγυλό δισκίο με την ένδειξη “11” χαραγμένη στη μία όψη και εγκοπή στην άλλη όψη.

Η εγκοπή δεν προορίζεται για τη θραύση του δισκίου.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sapropterin Dipharma ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπερφαιτυλαλανιναιμίας (HPA) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς όλων των ηλικιών με φαινυλκετονουρία (PKU), οι οποίοι έχουν δείξει ότι ανταποκρίνονται σε τέτοια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Το Sapropterin Dipharma ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία υπερφαιτυλαλανιναιμίας (HPA) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς όλων των ηλικιών με ανεπάρκεια της τετραϋδροβοιοπτερίνης (BH4), οι οποίοι έχουν δείξει ότι ανταποκρίνονται σε τέτοια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη θεραπείας με διυδροχλωρική σαπροπτερίνη πρέπει να διενεργείται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη θεραπεία της PKU και της ανεπάρκειας της BH4.

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, απαιτείται ενεργή διαχείριση της διαιτητικής πρόσληψης της φαιτυλαλανίνης και της συνολικής πρόσληψης πρωτεϊνών για τη διασφάλιση επαρκούς ελέγχου των επιπέδων της φαιτυλαλανίνης στο αίμα και της διατροφικής ισορροπίας.

Καθώς η HPA που οφείλεται είτε σε PKU είτε σε ανεπάρκεια της BH4 είναι μια χρόνια κατάσταση, μόλις τεκμηριωθεί ανταπόκριση, το Sapropterin Dipharma ενδείκνυται για μακροχρόνια χρήση (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Δοσολογία

##### PKU

Η δόση έναρξης της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με PKU είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους, άπαξ ημερησίως. Η δόση προσαρμόζεται, συνήθως μεταξύ των 5 και 20 mg/kg/ημέρα, για την επίτευξη και τη διατήρηση κατάλληλων επιπέδων φαιτυλαλανίνης στο αίμα, όπως αυτά ορίζονται από τον γιατρό.

#### Ανεπάρκεια της ΒΗ4

Η δόση έναρξης της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με ανεπάρκεια της ΒΗ4 είναι 2 έως 5 mg/kg σωματικού βάρους, συνολική ημερήσια δόση. Οι δόσεις ενδέχεται να προσαρμοστούν έως και συνολικά τα 20 mg/kg ανά ημέρα.

Το Sapropterin Dipharma διατίθεται σε δισκία των 100 mg. Η υπολογισθείσα ημερήσια δόση βάσει του σωματικού βάρους θα πρέπει να στρογγυλοποιείται προς το πλησιέστερο πολλαπλάσιο του 100. Για παράδειγμα, μια υπολογισθείσα δόση των 401 έως 450 mg θα πρέπει να στρογγυλοποιείται προς τα κάτω στα 400 mg, τα οποία αναλογούν σε 4 δισκία. Μία δόση που έχει υπολογιστεί από τα 451 mg έως τα 499 mg θα πρέπει να στρογγυλοποιείται προς τα πάνω στα 500 mg, τα οποία αναλογούν σε 5 δισκία.

#### Προσαρμογή της δόσης

Η θεραπεία με σαπροπτερίνη ενδέχεται να μειώσει τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα κάτω του επιθυμητού θεραπευτικού επιπέδου. Για την επίτευξη και τη διατήρηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα εντός του επιθυμητού θεραπευτικού εύρους, ενδέχεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης ή τροποποίηση της διαιτητικής πρόσληψης φαινυλαλανίνης.

Τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα θα πρέπει να ελέγχονται, ιδιαίτερα στον παιδιατρικό πληθυσμό, μία έως δύο εβδομάδες μετά από κάθε προσαρμογή της δόσης και να παρακολουθούνται συχνά στη συνέχεια, υπό την καθοδήγηση του θεράποντος ιατρού.

Εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διυδροχλωρική σαπροπτερίνη, παρατηρηθεί ανεπαρκής έλεγχος των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα, θα πρέπει να διερευνηθεί η συμμόρφωση του ασθενούς στη συνταγογραφούμενη θεραπεία και δίαιτα, πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της σαπροπτερίνης.

Διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού. Ενδέχεται να χρειαστεί συχνότερη παρακολούθηση, καθώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα μπορεί να αυξηθούν. Ενδέχεται να χρειαστεί τροποποίηση της διαίτας προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα εντός του επιθυμητού θεραπευτικού εύρους.

#### Ορισμός της ανταπόκρισης

Είναι ιδιαίτερος σημαντική η έναρξη της θεραπείας όσο το δυνατόν πιο νωρίς, προκειμένου να αποφευχθεί η εμφάνιση μη αναστρέψιμων κλινικών εκδηλώσεων νευρολογικών διαταραχών σε παιδιατρικούς ασθενείς, καθώς και νοητικών ελλειμμάτων και ψυχιατρικών διαταραχών σε ενήλικες εξαιτίας των παρατεταμένων αυξήσεων της φαινυλαλανίνης στο αίμα.

Ως απόκριση στη θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ορίζεται η μείωση της φαινυλαλανίνης στο αίμα. Τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν από τη χορήγηση της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης και μετά από 1 εβδομάδα χορήγησης στη συνιστώμενη δόση έναρξης. Εάν παρατηρηθεί μη ικανοποιητική μείωση στα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα, τότε η δόση μπορεί να αυξάνεται εβδομαδιαίως έως το μέγιστο των 20 mg/kg/ημέρα, με συνεχιζόμενη εβδομαδιαία παρακολούθηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα για μια περίοδο ενός μήνα. Η διαιτητική πρόσληψη φαινυλαλανίνης θα πρέπει να διατηρείται σε σταθερό επίπεδο κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης περιόδου.

Η ικανοποιητική απόκριση ορίζεται ως  $\geq 30$  τοις εκατό μείωση στα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα ή επίτευξη των θεραπευτικών στόχων της φαινυλαλανίνης στο αίμα, οι οποίοι καθορίζονται εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή από τον θεράποντα ιατρό. Οι ασθενείς που αποτυγχάνουν να επιτύχουν το εν λόγω επίπεδο ανταπόκρισης εντός της προαναφερθείσας περιόδου ελέγχου διάρκειας ενός μήνα, θα πρέπει να θεωρηθούν ως μη ανταποκρινόμενοι. Αυτοί οι ασθενείς δεν θα πρέπει να αντιμετωπιστούν με τη διυδροχλωρική σαπροπτερίνη και θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης.

Μόλις τεκμηριωθεί ανταπόκριση στη θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, η δόση θα πρέπει να προσαρμοστεί εντός του εύρους των 5 έως 20 mg/kg/ημέρα ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα μία ή δύο εβδομάδες μετά από κάθε προσαρμογή της δόσης και η τακτική παρακολούθηση στη συνέχεια υπό την καθοδήγηση του θεράποντος ιατρού.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τη διυδροχλωρική σαπροπτερίνη πρέπει να συνεχίζουν μία διαίτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης και να υποβάλλονται τακτικά σε κλινική αξιολόγηση (όπως παρακολούθηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα, της πρόληψης τροφής και της ψυχοκινητικής ανάπτυξης).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να εφιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφησης της σε ηλικιωμένους ασθενείς.

##### *Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να εφιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφησης της σε τέτοιους ασθενείς.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η δοσολογία είναι η ίδια σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους.

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση, μετά από διάλυση.

Τα δισκία Sapropterin Dipharma θα πρέπει να χορηγούνται συνοδεία γεύματος για την αύξηση της απορρόφησης.

Για ασθενείς με PKU, το Sapropterin Dipharma θα πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ ημερήσια δόση, την ίδια ώρα κάθε μέρα, κατά προτίμηση το πρωί

Για ασθενείς με ανεπάρκεια της ΒΗ4, διαιρέστε τη συνολική ημερήσια δόση σε 2 ή 3 χορηγήσεις, καταμεμημένες στη διάρκεια της ημέρας.

Ο συνταγογραφούμενος αριθμός δισκίων θα πρέπει να τοποθετείται σε ένα ποτήρι ή φλυτζάνι με νερό και να αναδεύεται μέχρι να διαλυθεί. Μπορεί να χρειαστούν μερικά λεπτά για να διαλυθούν τα δισκία. Για διαλύσετε τα δισκία γρηγορότερα, μπορείτε να τα συνθλίψετε. Μικρά σωματίδια ενδέχεται να είναι ορατά στο διάλυμα, ωστόσο δεν θα επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Το διάλυμα θα πρέπει να πίνεται εντός 15 έως 20 λεπτών.

##### Ασθενείς σωματικού βάρους άνω των 20 kg

Ο συνταγογραφούμενος αριθμός δισκίων θα πρέπει να τοποθετείται σε ένα ποτήρι ή φλυτζάνι με 120 έως 240 ml νερού και να αναδεύεται μέχρι να διαλυθεί.

##### Παιδιά σωματικού βάρους έως και 20 kg

Οι συσκευές μέτρησης που απαιτούνται για τη δοσολογία σε παιδιά σωματικού βάρους έως και 20 kg (δηλ. κύπελλο με διαβαθμίσεις στα 20, 40, 60, 80 ml και σύριγγες για χορήγηση από του στόματος των 10 ml και 20 ml με διαβάθμιση σε διαιρέσεις του 1 ml) δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία του Sapropterin Dipharma. Αυτές οι συσκευές παρέχονται στα εξειδικευμένα παιδιατρικά κέντρα για εκ γενετής προβλήματα μεταβολισμού για να διατίθενται στους φροντιστές των ασθενών.

Ανάλογα με τη δόση (σε mg/kg/ημέρα) ο κατάλληλος αριθμός δισκίων πρέπει να διαλύεται σε όγκο νερού όπως υποδεικνύεται στους Πίνακες 1-4, οπότε ο όγκος του διαλύματος που θα χορηγηθεί υπολογίζεται σύμφωνα με τη συνταγογραφούμενη συνολική ημερήσια δόση. Ο συνταγογραφούμενος αριθμός δισκίων για μια δόση 2, 5, 10 και 20 mg/kg/ημέρα θα πρέπει να τοποθετείται σε ένα κύπελλο (το οποίο φέρει τις κατάλληλες σημάνσεις διαβάθμισης στα 20, 40, 60 και 80 ml) με την ποσότητα νερού που υποδεικνύεται στους Πίνακες 1-4 και να αναδεύεται μέχρι να διαλυθεί.

Εάν χρειάζεται να χορηγηθεί μόνο ένα μέρος αυτού του διαλύματος, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια σύριγγα για χορήγηση από του στόματος για την αναρρόφηση του όγκου του διαλύματος που πρόκειται να χορηγηθεί. Στη συνέχεια το διάλυμα μπορεί να μεταφερθεί σε ένα άλλο κύπελλο για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Για μικρά βρέφη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία σύριγγα για χορήγηση από του στόματος. Μια σύριγγα για χορήγηση από του στόματος των 10 ml πρέπει να χρησιμοποιείται για τη χορήγηση όγκου  $\leq 10$  ml και μια σύριγγα για χορήγηση από του στόματος των 20 ml για τη χορήγηση όγκων  $> 10$  ml.

**Πίνακας 1: Πίνακας δοσολογίας 2 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά που ζυγίζουν έως και 20 kg**

| Βάρος (kg) | Συνολική δόση (mg/ημέρα) | Αριθμός δισκίων που θα διαλυθούν (μόνο για την περιεκτικότητα των 100 mg) | Όγκος διάλυσης (ml) | Όγκος διαλύματος που θα χορηγηθεί (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                                      |

\*Αντικατοπτρίζει τον όγκο για τη συνολική ημερήσια δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα εντός 20 λεπτών για διάλυμα δισκίου.

**Πίνακας 2: Πίνακας δοσολογίας 5 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά που ζυγίζουν έως και 20 kg**

| Βάρος (kg) | Συνολική δόση (mg/ημέρα) | Αριθμός δισκίων που θα διαλυθούν (μόνο για την περιεκτικότητα των 100 mg) | Όγκος διάλυσης (ml) | Όγκος διαλύματος που θα χορηγηθεί (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 |

\*Αντικατοπτρίζει τον όγκο για τη συνολική ημερήσια δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα εντός 20 λεπτών για διάλυμα δισκίου.

**Πίνακας 3: Πίνακας δοσολογίας 10 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά που ζυγίζουν έως και 20 kg**

| Βάρος (kg) | Συνολική δόση (mg/ημέρα) | Αριθμός δισκίων που θα διαλυθούν (μόνο για την περιεκτικότητα των 100 mg) | Όγκος διάλυσης (ml) | Όγκος διαλύματος που θα χορηγηθεί (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                                      |

\*Αντικατοπτρίζει τον όγκο για τη συνολική ημερήσια δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα εντός 20 λεπτών για διάλυμα δισκίου.

**Πίνακας 4: Πίνακας δοσολογίας 20 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά που ζυγίζουν έως και 20 kg**

| Βάρος (kg) | Συνολική δόση (mg/ημέρα) | Αριθμός δισκίων που θα διαλυθούν (μόνο για την περιεκτικότητα των 100 mg) | Όγκος διάλυσης (ml) | Όγκος διαλύματος που θα χορηγηθεί (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 |

\*Αντικατοπτρίζει τον όγκο για τη συνολική ημερήσια δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα εντός 20 λεπτών για διάλυμα δισκίου.

Για τον καθαρισμό, το έμβολο πρέπει να αφαιρείται από τον κύλινδρο της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος. Τα δύο μέρη της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος και το κύπελλο πρέπει να πλένονται με ζεστό νερό και να αφήνονται να στεγνώσουν με τον αέρα. Όταν η σύριγγα για χορήγηση από του στόματος στεγνώσει, το έμβολο πρέπει να επανατοποθετείται στον κύλινδρο. Η σύριγγα για χορήγηση από του στόματος και το κύπελλο πρέπει να φυλάσσονται για την επόμενη χρήση.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Διαιτητική πρόσληψη

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τη διυδροχλωρική σαπροπερίνη πρέπει να συνεχίζουν μία διαίτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης και να υποβάλλονται τακτικά σε κλινική αξιολόγηση (όπως παρακολούθηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα, της πρόσληψης τροφής και της ψυχοκινητικής ανάπτυξης).

#### Χαμηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης και τυροσίνης στο αίμα

Η εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα δυσλειτουργία στη μεταβολική οδό της φαινυλαλανίνης-τυροσίνης-διυδροξυ-L-φαινυλαλανίνης (DOPA) δύνανται να οδηγήσουν σε ανεπαρκή σύνθεση πρωτεϊνών και νευροδιαβιβαστών στον οργανισμό. Η παρατεταμένη έκθεση σε χαμηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης και τυροσίνης στο αίμα κατά τη διάρκεια της νηπιακής ηλικίας έχει σχετιστεί με διαταραγμένη νευροαναπτυξιακή έκβαση. Κατά τη διάρκεια της χορήγησης της διυδροχλωρικής σαπροπερίνης απαιτείται ενεργή διαχείριση της διαιτητικής πρόσληψης της φαινυλαλανίνης και της συνολικής πρόσληψης πρωτεϊνών για τη διασφάλιση επαρκούς ελέγχου των επιπέδων της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα και της διατροφικής ισορροπίας.

#### Διαταραχές της υγείας

Συνιστάται η διαβούλευση με ιατρό κατά τη διάρκεια ασθένειας, καθώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης ενδέχεται να αυξηθούν.

#### Διαταραχές σπασμών

Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεβοντόπα. Κατά τη συγχορήγηση λεβοντόπας και σαπροπτερίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια της BH<sub>4</sub>, παρατηρήθηκαν περιστατικά σπασμών και παροξυσμού σπασμών, αυξημένη αηθυμία και ευερεθιστότητα (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Διακοπή της θεραπείας

Υποτροπή, οριζόμενη ως αύξηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα άνω των προθεραπευτικών επιπέδων, ενδέχεται να προκύψει ακολούθως της διακοπής της θεραπείας.

#### Περιεχόμενο νατρίου

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της αναγωγής του διυδροφυλλικού οξέος (π.χ. μεθοτρεξάτη, τριμεθοπρίμη), αυτού του είδους τα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να παρέμβουν στον μεταβολισμό της BH<sub>4</sub>. Συνιστάται προσοχή κατά τη χρήση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων κατά τη λήψη της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης.

Η BH<sub>4</sub> αποτελεί συμπαράγοντα για τη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου. Συνιστάται προσοχή κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης με όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν αγγειοδιαστολή, περιλαμβανομένων των τοπικά χορηγούμενων, παρεμβαίνοντας στον μεταβολισμό ή τη δράση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) περιλαμβανομένων τυπικών δοτών μονοξειδίου του αζώτου (π.χ. γλυκερίνη τρινιτρική (GTN), ισοσορβίτης δινιτρικός (ISDN), νιτροπρωσσικό νάτριο (SNP), μολσιδομίνη), αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5) και μινοξιδίλη.

Επιστάται η προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεβοντόπα. Κατά τη συγχορήγηση λεβοντόπας και σαπροπτερίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια της BH<sub>4</sub>, παρατηρήθηκαν περιστατικά σπασμών και παροξυσμού σπασμών, αυξημένη ευερεθιστότητα.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Διαθέσιμα δεδομένα σχετιζόμενου με τη νόσο κινδύνου για τη μητέρα και/ή το έμβρυο από τη Συνεργατική μελέτη μητρικής φαινυλκετονουρίας (Maternal Phenylketonuria Collaborative Study) σε έναν περιορισμένο αριθμό κυήσεων και γεννήσεων ζώντων (μεταξύ 300-1 000) σε πάσχουσες από PKU γυναίκες κατέδειξαν ότι μη ελεγχόμενα επίπεδα φαινυλαλανίνης άνω των 600 μmol/l σχετίζονται με πολύ υψηλή επίπτωση νευρολογικών, καρδιακών και αυξητικών ανωμαλιών και δυσμορφίας του προσώπου.

Τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα της μητέρας πρέπει ως εκ τούτου να ελέγχονται αυστηρά πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν τα επίπεδα φαινυλαλανίνης της μητέρας δεν ελέγχονται αυστηρά πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αυτό μπορεί να είναι επιβλαβές για τη μητέρα και το έμβρυο. Ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης φαινυλαλανίνης υπό ιατρική επίβλεψη πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνιστά θεραπεία πρώτης επιλογής, για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.



Η χορήγηση της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο εάν η αυστηρή διαιτητική αντιμετώπιση δεν μειώνει επαρκώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα. Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται σε έγκυες γυναίκες.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σαπροπτερίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Η διυδροχλωρική σαπροπτερίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

### Γονιμότητα

Σε προκλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της σαπροπτερίνης στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η σαπροπτερίνη διυδροχλωρική δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Κατά προσέγγιση ποσοστό 35% από 579 ασθενείς ηλικίας 4 ετών και άνω που έλαβαν θεραπεία με διυδροχλωρική σαπροπτερίνη (5 έως 20 mg/kg/ημέρα) σε κλινικές δοκιμές για τη σαπροπτερίνη εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η κεφαλαλγία και η ρινόρροια.

Σε μια περαιτέρω κλινική δοκιμή, περίπου 30% των 27 παιδιών ηλικίας κάτω των 4 ετών τα οποία έλαβαν θεραπεία με διυδροχλωρική σαπροπτερίνη (10 ή 20 mg/kg/ημέρα) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι «μειωμένα επίπεδα αμινοξέων» (υποφαινυλαλανιναιμία), έμετος και ρινίτιδα.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στις βασικές κλινικές δοκιμές και με βάση την εμπειρία μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας της σαπροπτερίνης, έχουν προσδιοριστεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1\ 000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10\ 000$  έως  $< 1/1\ 000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10\ 000$ ), συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων) και εξάνθημα

### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: Υποφαινυλαλανιναιμία

### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

#### Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ συχνές: Ρινόρροια

Συχνές: Φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ρινική συμφόρηση, βήχας

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία

Μη γνωστές: Γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά ήταν ουσιαστικά παρόμοια με εκείνα στους ενήλικες.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Έχουν αναφερθεί κεφαλαλγία και ζάλη μετά από τη χορήγηση διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης υψηλότερης της συνιστώμενης μέγιστης δόσης των 20 mg/kg/ημέρα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να εστιάζεται στα συμπτώματα. Μια βράχυνση του διαστήματος του QT (-8,32 msec) παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με εφάπαξ υπερ-θεραπευτική δόση 100 mg/kg (5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση). Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη στη διαχείριση ασθενών που έχουν προϋπάρχον βραχυμένο διάστημα QT (π.χ. ασθενείς με οικογενειακό σύνδρομο βραχέος QT).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, διάφορα φαρμακευτικά προϊόντα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX07

#### Μηχανισμός δράσης

Η υπερφαινυλαλανιναιμία (HPA) διαγιγνώσκεται ως μη φυσιολογική αύξηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα και συνήθως προκαλείται από αυτοσωματικές υπολειπόμενες μεταλλάξεις στα γονίδια κωδικοποίησης για το ένζυμο της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης (στην περίπτωση της φαινυλκετονουρίας, PKU) ή για τα ένζυμα που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση ή την αναγέννηση της 6R-τετραϋδροβιοπτερίνης (6R-BH4) (στην περίπτωση της ανεπάρκειας της τετραϋδροβιοπτερίνης). Η ανεπάρκεια της BH4 συνιστά ένα σύνολο διαταραχών που προκύπτουν από μεταλλάξεις ή διαγραφές στα γονίδια κωδικοποίησης για ένα από τα πέντε ένζυμα που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση ή την ανακύκλωση της BH4. Και στις δύο περιπτώσεις, η φαινυλαλανίνη αδυνατεί να μετατραπεί αποτελεσματικά στο αμινοξύ τυροσίνη, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα.

Η σαπροπτερίνη είναι μία συνθετική εκδοχή της φυσικά προερχόμενης 6R-BH4, η οποία συνιστά συμπαράγοντα των υδροξυλασών της φαινυλαλανίνης, της τυροσίνης και της τρυπτοφάνης.

Το σκεπτικό για τη χορήγηση της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε ασθενείς με ανταποκρινόμενη στην BH4 PKU είναι η ενίσχυση της δράσης της ελαττωματικής υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης έτσι ώστε να αυξηθεί ή να αποκατασταθεί ο οξειδωτικός μεταβολισμός της φαινυλαλανίνης επαρκώς,

ώστε να μειωθούν ή να διατηρηθούν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα, να προληφθεί ή να μειωθεί η περαιτέρω συσσώρευση της φαινυλαλανίνης και να αυξηθεί η ανοχή στη διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης. Το σκεπτικό για τη χορήγηση της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια της ΒΗ4 είναι η αντικατάσταση των ανεπαρκών επιπέδων της ΒΗ4, και επομένως η αποκατάσταση της δράσης της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης Φάσης III για τη σαπροπτερίνη συμπεριλάμβανε 2 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με PKU. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της σαπροπτερίνης στη μείωση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα και στην αύξηση της ανοχής στη διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης.

Σε 88 άτομα με ανεπαρκή έλεγχο PKU που είχαν αυξημένα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα κατά τον έλεγχο καταλληλότητας, η διυδροχλωρική σαπροπτερίνη χορηγούμενη σε δόση των 10 mg/kg/ημέρα μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα κατά την περίοδο αναφοράς ήταν παρόμοια για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με σαπροπτερίνη και την ομάδα εικονικού φαρμάκου, με μέσα  $\pm$  SD (τυπική απόκλιση) επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα κατά την περίοδο αναφοράς 843  $\pm$  300  $\mu\text{mol/l}$  και 888  $\pm$  323  $\mu\text{mol/l}$ , αντιστοίχως. Η μέση  $\pm$  SD μείωση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα από την περίοδο αναφοράς έως το πέρας της περιόδου 6 εβδομάδων της μελέτης ήταν 236  $\pm$  257  $\mu\text{mol/l}$  για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με σαπροπτερίνη (n= 41), σε σύγκριση με αύξηση της τάξης των 2,9  $\pm$  240  $\mu\text{mol/l}$  για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n= 47) ( $p < 0,001$ ). Για τους ασθενείς με επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$  κατά την περίοδο αναφοράς, ποσοστό 41,9% (13/31) αυτών που έλαβαν θεραπεία με σαπροπτερίνη και 13,2% (5/38) αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο παρουσίασαν επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα  $< 600 \mu\text{mol/l}$  κατά την ολοκλήρωση της περιόδου της μελέτης διάρκειας 6 εβδομάδων ( $p = 0,012$ ).

Σε μία ξεχωριστή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 10 εβδομάδων, 45 ασθενείς με φαινυλκετονουρία και επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα που ελέγχονταν μέσω σταθερής δίαιτας με περιορισμένη πρόσληψη φαινυλαλανίνης (φαινυλαλανίνη στο αίμα  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$  κατά την ένταξη στη μελέτη) τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 3:1 σε θεραπεία με τη διυδροχλωρική σαπροπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα (n= 33) ή εικονικό φάρμακο (n=12). Μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας με διυδροχλωρική σαπροπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα, τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα μειώθηκαν σημαντικά. Η μέση  $\pm$  SD μείωση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα, από την περίοδο αναφοράς, στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών ήταν 149  $\pm$  134  $\mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). Μετά από 3 εβδομάδες, τα άτομα τόσο στην ομάδα θεραπείας με σαπροπτερίνη όσο και στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο συνέχισαν τη δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης και η διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης αυξήθηκε ή μειώθηκε με τη χρήση τυποποιημένων συμπληρωμάτων φαινυλαλανίνης, με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα στα  $< 360 \mu\text{mol/l}$ . Υπήρξε σημαντική διαφορά στην ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη στην ομάδα θεραπείας με σαπροπτερίνη, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η μέση  $\pm$  SD αύξηση στην ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη ήταν 17,5  $\pm$  13,3 mg/kg/ημέρα για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με διυδροχλωρική σαπροπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα, σε σύγκριση με 3,3  $\pm$  5,3 mg/kg/ημέρα για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $p = 0,006$ ). Για την ομάδα θεραπείας με σαπροπτερίνη, η μέση  $\pm$  SD συνολική ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη ήταν 38,4  $\pm$  21,6 mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διυδροχλωρική σαπροπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα, σε σύγκριση με 15,7  $\pm$  7,2 mg/kg/ημέρα πριν από τη θεραπεία.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική πληθυσμού της σαπροπτερίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας  $< 7$  ετών μελετήθηκαν σε δύο ανοικτής επισήμανσης μελέτες.

Η πρώτη μελέτη ήταν μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη σε παιδιά ηλικίας <4 ετών με επιβεβαιωμένη διάγνωση PKU. 56 παιδιατρικοί ασθενείς με PKU ηλικίας < 4 ετών τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε 10 mg/kg/ημέρα σαπροπτερίνης σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης (n= 27), είτε μόνο δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης (n=29) για μια περίοδο 26 εβδομάδων της μελέτης.

Η πρόθεση ήταν όλοι οι ασθενείς να διατηρούν επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα εντός ενός εύρους 120-360  $\mu\text{mol/l}$  (καθοριζόμενο ως  $\geq 120$  έως < 360  $\mu\text{mol/l}$ ) μέσω παρακολουθούμενης διαιτητικής πρόσληψης κατά τη διάρκεια της περιόδου 26 εβδομάδων της μελέτης. Εάν μετά από περίπου 4 εβδομάδες η ανοχή στη φαινυλαλανίνη ενός ασθενούς δεν είχε αυξηθεί κατά > 20% έναντι της περιόδου αναφοράς, η δόση της σαπροπτερίνης αυξήθηκε σε ένα και μόνο βήμα στα 20 mg/kg/ημέρα.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης κατέδειξαν ότι ημερήσια δοσολογία με 10 ή 20 mg/kg/ημέρα σαπροπτερίνης σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη σε σύγκριση με τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης της φαινυλαλανίνης μόνο, ενώ διατηρήθηκαν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα εντός του εύρους-στόχου ( $\geq 120$  έως < 360  $\mu\text{mol/l}$ ). Η προσαρμοσμένη μέση ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη στην ομάδα της σαπροπτερίνης σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμένη φαινυλαλανίνη ήταν 80,6 mg/kg/ημέρα και ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ( $p < 0,001$ ) από την προσαρμοσμένη μέση ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη στην ομάδα θεραπείας διαιτητικής πρόσληψης της φαινυλαλανίνης μόνο (50,1 mg/kg/ημέρα). Στην περίοδο επέκτασης της κλινικής δοκιμής, οι ασθενείς διατήρησαν την ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη κατά τη θεραπεία με σαπροπτερίνη σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης, επιδεικνύοντας παρατεταμένο όφελος σε διάστημα 3,5 ετών.

Η δεύτερη μελέτη ήταν μια πολυκεντρική, μη ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη που σχεδιάστηκε προκειμένου να αξιολογηθούν η ασφάλεια και η επίδραση στη διατήρηση της νευρογνωστικής λειτουργίας της σαπροπτερίνης 20 mg/kg/ ημέρα σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμένη φαινυλαλανίνη σε παιδιά με PKU ηλικίας κάτω των 7 ετών κατά την ένταξη στη μελέτη. Στο Μέρος 1 της μελέτης (4 εβδομάδες) αξιολογήθηκε η ανταπόκριση των ασθενών στη σαπροπτερίνη. Στο Μέρος 2 της μελέτης (παρακολούθηση έως και 7 έτη) αξιολογήθηκε η νευρογνωστική λειτουργία με κατάλληλα από ηλικιακή άποψη μέτρα και παρακολούθηθηκε η μακροπρόθεσμη ασφάλεια σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη σαπροπτερίνη. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα νευρογνωστική δυσλειτουργία (IQ < 80) αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Ενενήντα τρεις ασθενείς εγγράφηκαν στο Μέρος 1 και 65 ασθενείς εγγράφηκαν στο Μέρος 2, εκ των οποίων 49 (75%) ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη, ενώ 27 (42%) ασθενείς παραχώρησαν δεδομένα για την Πλήρη Κλίμακα Νοημοσύνης (FSIQ) στο έτος 7.

Οι μέσοι δείκτες διατροφικού ελέγχου διατηρήθηκαν μεταξύ 133  $\mu\text{mol/l}$  και 375  $\mu\text{mol/l}$  φαινυλαλανίνης αίματος για όλες τις ηλικιακές ομάδες σε όλα τα χρονικά σημεία. Κατά την αρχική αξιολόγηση, ο μέσος όρος βαθμολογίας στην κλίμακα Bayley-III [102, SD= 9,1, n= 27], στην κλίμακα WPPSI-III (101, SD= 11, n= 34) και στην κλίμακα WISC-IV (113, SD= 9,8, n= 4) ήταν εντός του μέσου εύρους για τον κανονικό πληθυσμό.

Μεταξύ 62 ασθενών που ολοκλήρωσαν τουλάχιστον δύο αξιολογήσεις της FSIQ, το κατώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% της μέσης μεταβολής σε διάστημα 2 ετών κατά μέσο όρο ήταν - 1,6 βαθμοί, εντός της κλινικά αναμενόμενης απόκλισης των  $\pm 5$  βαθμών. Δεν παρατηρήθηκαν πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μακροχρόνια χρήση της σαπροπτερίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 7 ετών.

Περιορισμένες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 4 ετών με έλλειψη τετραϋδροβιοπτερίνης με χρήση διαφορετικής μορφής της ίδιας δραστικής ουσίας (σαπροπτερίνη) ή ενός μη εγγεγραμμένου παρασκευάσματος BH4.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

## Απορρόφηση

Η σαπροπερίνη απορροφάται ακολούθως της από του στόματος χορήγησης του διαλυμένου δισκίου και η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνεται 3 έως 4 ώρες μετά από τη λήψη της δόσης σε κατάσταση νηστείας. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της σαπροπερίνης επηρεάζονται από την τροφή. Η απορρόφηση της σαπροπερίνης είναι μεγαλύτερη μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά και θερμίδες, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας, με αποτέλεσμα, κατά μέσο όρο, 40-85% υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα να επιτυγχάνονται 4 έως 5 ώρες μετά από τη χορήγηση.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ή βιοδιαθεσιμότητα σε ανθρώπους μετά την από του στόματος χορήγηση δεν είναι γνωστή.

## Κατανομή

Σε μη κλινικές μελέτες, η σαπροπερίνη κατανεμήθηκε πρωτίστως στους νεφρούς, τα επινεφρίδια και το ήπαρ, όπως αξιολογήθηκε μέσω των επιπέδων των συνολικών και μειωμένων συγκεντρώσεων βιοπερίνης. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοσημασμένης σαπροπερίνης σε επίμυες, προσδιορίστηκε κατανομή ραδιενέργειας στα έμβρυα. Ακολούθως της χορήγησης του φαρμάκου δια της ενδοφλέβιας οδού, απεδείχθη απέκκριση της συνολικής βιοπερίνης στο γάλα θηλαζουσών επιμύων. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη συνολική συγκέντρωση της βιοπερίνης είτε στα έμβρυα είτε στο γάλα, σε επίμυες, μετά την από του στόματος χορήγηση 10 mg/kg διυδροχλωρικής σαπροπερίνης.

## Βιομετασχηματισμός

Η διυδροχλωρική σαπροπερίνη μεταβολίζεται πρωτίστως στο ήπαρ σε διυδροβιοπερίνη και βιοπερίνη. Δεδομένου ότι η διυδροχλωρική σαπροπερίνη συνιστά συνθετική μορφή της φυσικά προερχόμενης 6R-BH<sub>4</sub>, ευλόγως αναμένεται να ακολουθεί τον ίδιο μεταβολισμό, περιλαμβανομένης της αναγέννησης της 6R-BH<sub>4</sub>.

## Αποβολή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε επίμυες, η διυδροχλωρική σαπροπερίνη απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα. Μετά την από του στόματος χορήγηση, αποβάλλεται κυρίως μέσω των κοπράνων, ενώ μικρό ποσοστό απεκκρίνεται στα ούρα.

## Φαρμακοκινητική πληθυσμού

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της σαπροπερίνης, η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικίας 49 ετών, κατέδειξε ότι το σωματικό βάρος είναι η μόνη συμμεταβλητή η οποία επηρεάζει την κάθαρση ή τον όγκο κατανομής.

## Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

### Μελέτες *in vitro*

*In vitro*, η σαπροπερίνη δεν ανέστειλε τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4/5, ούτε επήγαγε τα CYP1A2, 2B6 ή 3A4/5.

Με βάση μια μελέτη *in vitro*, υπάρχει πιθανότητα η διυδροχλωρική σαπροπερίνη να αναστέλλει την p-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και την πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP) στο έντερο στις θεραπευτικές δόσεις. Η συγκέντρωση σαπροπερίνης στο έντερο που απαιτείται για την αναστολή της BCRP είναι μεγαλύτερη από αυτήν που επαρκεί για την αναστολή της P-gp, καθότι η ανασταλτική της ισχύς στο έντερο για την BCRP (IC<sub>50</sub>= 267 μM) είναι χαμηλότερη από αυτήν για την P-gp (IC<sub>50</sub>= 158 μM).

### Μελέτες *in vivo*

Σε υγιείς συμμετέχοντες, η χορήγηση μίας δόσης σαπροπερίνης στη μέγιστη θεραπευτική δόση των 20 mg/kg δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική μίας συγχορηγούμενης δόσης διγοξίνης (υπόστρωμα για την P-gp). Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών *in vitro* και *in vivo*, η συγχορήγηση σαπροπερίνης δεν είναι πιθανό να αυξήσει τη συστηματική έκθεση σε φάρμακα που είναι υποστρώματα για την BCRP.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας (ΚΝΣ, αναπνευστικό σύστημα, καρδιαγγειακό σύστημα, ουροποιογεννητικό σύστημα) και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης τροποποιημένης νεφρικής μικροσκοπικής μορφολογίας (βασεοφιλία αθροιστικών σωληναρίων) παρατηρήθηκε σε επίμυες μετά από χρόνια από του στόματος χορήγηση διυδροχλωρικής σαπροπερίνης σε εκθέσεις σε ίση ή ελαφρώς υψηλότερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο.

Η σαπροπερίνη βρέθηκε ότι είναι ήπια μεταλλαξιόγonos στα βακτηριακά κύτταρα και μια αύξηση στις χρωμοσωμικές ανωμαλίες ανιχνεύθηκε στα κύτταρα του πνεύμονα και των ωοθηκών κινέζικων κρικητών. Εντούτοις, η σαπροπερίνη δεν έχει αποδειχθεί να είναι γονοτοξική σε *in vitro* δοκιμή με ανθρώπινα λεμφοκύτταρα, καθώς και σε *in vivo* δοκιμές μικροπυρήνων σε ποντίκια.

Δεν παρατηρήθηκε ογκογενετική δραστηριότητα σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε επίμυες, ακολούθως της από του στόματος χορήγησης δόσεων έως και 250 mg/kg/ημέρα (12,5 έως 50 φορές του εύρους της θεραπευτικής δόσης στον άνθρωπο).

Έμετος παρατηρήθηκε τόσο στις μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας όσο και στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Ο έμετος θεωρείται ότι σχετίζεται με το pH του διαλύματος που περιέχει τη σαπροπερίνη.

Δεν βρέθηκε εμφανής απόδειξη τερατογόνου δράσης σε επίμυες και κουνέλια σε δόσεις περίπου 3 και 10 φορές της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο, βάσει της επιφάνειας σώματος.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη (E421)  
Κροσποβιδόνη τύπου A  
Κοποβιδόνη K 28  
Ασκορβικό οξύ (E300)  
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό  
Ριβοφλαβίνη (E101)  
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο (E551)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Κρατήστε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά που περιέχει αποξηραντικό (πυρίτιο).

Κάθε φιάλη περιέχει 30 ή 120 διαλυτά δισκία.  
1 φιάλη ανά κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

##### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

##### Χειρισμός

Για οδηγίες χρήσης, βλ. παράγραφο 4.2.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16/02/2022

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sapropterin Dipharma 100 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα  
Sapropterin Dipharma 500 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Sapropterin Dipharma 100 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα

Κάθε φακελίσκος περιέχει 100 mg σαπροπτερίνης διυδροχλωρικής (sapropterin dihydrochloride) ισοδύναμα με 77 mg σαπροπτερίνης.

*Έκδοχο(α) με γνωστή δράση*

Κάθε φακελίσκος περιέχει 0,3 mmol (11,7 mg) καλίου.

Sapropterin Dipharma 500 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα

Κάθε φακελίσκος περιέχει 500 mg σαπροπτερίνης διυδροχλωρικής (sapropterin dihydrochloride) ισοδύναμα με 384 mg σαπροπτερίνης.

*Έκδοχο(α) με γνωστή δράση*

Κάθε φακελίσκος περιέχει 1,6 mmol (62,6 mg) καλίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο διάλυμα.

Λευκή έως κιτρινωπή κόνις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sapropterin Dipharma ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπερφαιτυλαλανιναιμίας (HPA) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς όλων των ηλικιών με φαινυλκετονουρία (PKU), οι οποίοι έχουν δείξει ότι ανταποκρίνονται σε τέτοια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Το Sapropterin Dipharma ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία υπερφαιτυλαλανιναιμίας (HPA) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς όλων των ηλικιών με ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4), οι οποίοι έχουν δείξει ότι ανταποκρίνονται σε τέτοια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη θεραπείας με διυδροχλωρική σαπροπτερίνη πρέπει να διενεργείται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη θεραπεία της PKU και της ανεπάρκειας της BH4.

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, απαιτείται ενεργή διαχείριση της διαιτητικής πρόσληψης της φαινυλαλανίνης και της συνολικής πρόσληψης πρωτεϊνών για τη διασφάλιση επαρκούς ελέγχου των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα και της διατροφικής ισορροπίας.



Καθώς η ΗΡΑ που οφείλεται είτε σε PKU είτε σε ανεπάρκεια της ΒΗ4 είναι μια χρόνια κατάσταση, μόλις τεκμηριωθεί η ανταπόκριση, η διυδροχλωρική σαπροπτερίνη ενδείκνυται για μακροχρόνια χρήση (βλ. παράγραφο 5.1).

### Δοσολογία

#### PKU

Η δόση έναρξης της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με PKU είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους, άπαξ ημερησίως. Η δόση προσαρμόζεται, συνήθως μεταξύ των 5 και 20 mg/kg/ημέρα, για την επίτευξη και τη διατήρηση κατάλληλων επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα, όπως αυτά ορίζονται από τον ιατρό.

#### Ανεπάρκεια της ΒΗ4

Η δόση έναρξης της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με ανεπάρκεια της ΒΗ4 είναι 2 έως 5 mg/kg σωματικού βάρους, συνολική ημερήσια δόση. Οι δόσεις ενδέχεται να προσαρμοστούν έως και συνολικά τα 20 mg/kg ανά ημέρα.

Για ασθενείς σωματικού βάρους άνω των 20 kg, η υπολογισμένη ημερήσια δόση με βάση το σωματικό βάρος θα πρέπει να στρογγυλοποιείται στο πλησιέστερο πολλαπλάσιο των 100 mg.

#### Προσαρμογή της δόσης

Η θεραπεία με σαπροπτερίνη ενδέχεται να μειώσει τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα κάτω του επιθυμητού θεραπευτικού επιπέδου. Για την επίτευξη και τη διατήρηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα εντός του επιθυμητού θεραπευτικού εύρους, ενδέχεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης ή τροποποίηση της διαιτητικής πρόσληψης φαινυλαλανίνης.

Τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα θα πρέπει να ελέγχονται, ιδιαίτερα στον παιδιατρικό πληθυσμό, μία έως δύο εβδομάδες μετά από κάθε προσαρμογή της δόσης και να παρακολουθούνται συχνά στη συνέχεια, υπό την καθοδήγηση του θεράποντος ιατρού.

Εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη διυδροχλωρική σαπροπτερίνη, παρατηρηθεί ανεπαρκής έλεγχος των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα, θα πρέπει να διερευνηθεί η συμμόρφωση του ασθενούς στη συνταγογραφούμενη θεραπεία και δίαιτα, πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της σαπροπτερίνης.

Διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού. Ενδέχεται να χρειαστεί συχνότερη παρακολούθηση, καθώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα μπορεί να αυξηθούν. Ενδέχεται να χρειαστεί τροποποίηση της διαίτας προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα εντός του επιθυμητού θεραπευτικού εύρους.

#### Ορισμός της ανταπόκρισης

Είναι ιδιαίτερος σημαντική η έναρξη της θεραπείας όσο το δυνατόν πιο νωρίς, προκειμένου να αποφευχθεί η εμφάνιση μη αναστρέψιμων κλινικών εκδηλώσεων νευρολογικών διαταραχών σε παιδιατρικούς ασθενείς, καθώς και νοητικών ελλειμμάτων και ψυχιατρικών διαταραχών σε ενήλικες εξαιτίας των παρατεταμένων αυξήσεων της φαινυλαλανίνης στο αίμα.

Ως απόκριση στη θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ορίζεται η μείωση της φαινυλαλανίνης στο αίμα. Τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν από τη χορήγηση της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης και μετά από 1 εβδομάδα χορήγησης στη συνιστώμενη δόση έναρξης. Εάν παρατηρηθεί μη ικανοποιητική μείωση στα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα, τότε η δόση μπορεί να αυξάνεται εβδομαδιαίως έως το μέγιστο των 20 mg/kg/ημέρα, με συνεχιζόμενη εβδομαδιαία παρακολούθηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα για μια περίοδο ενός μήνα. Η διαιτητική πρόσληψη φαινυλαλανίνης θα πρέπει να διατηρείται σε σταθερό επίπεδο κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης περιόδου.

Η ικανοποιητική απόκριση ορίζεται ως  $\geq 30$  τοις εκατό μείωση στα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα ή επίτευξη των θεραπευτικών στόχων της φαινυλαλανίνης στο αίμα, οι οποίοι καθορίζονται εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή από τον θεράποντα ιατρό. Οι ασθενείς που αποτυγχάνουν να επιτύχουν το εν λόγω επίπεδο ανταπόκρισης εντός της προαναφερθείσας περιόδου ελέγχου διάρκειας ενός μήνα, θα πρέπει να θεωρηθούν ως μη ανταποκρινόμενοι. Αυτοί οι ασθενείς δεν θα πρέπει να αντιμετωπιστούν με τη διυδροχλωρική σαπροπτερίνη και θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης.

Μόλις τεκμηριωθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, η δόση θα πρέπει να προσαρμοστεί εντός του εύρους των 5 έως 20 mg/kg/ημέρα ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα μία ή δύο εβδομάδες μετά από κάθε προσαρμογή της δόσης και η τακτική παρακολούθηση στη συνέχεια υπό την καθοδήγηση του θεράποντος ιατρού. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τη διυδροχλωρική σαπροπτερίνη πρέπει να συνεχίζουν μία δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης και να υποβάλλονται τακτικά σε κλινική αξιολόγηση (όπως παρακολούθηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα, της πρόληψης τροφής και της ψυχοκινητικής ανάπτυξης).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να εφιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της σε ηλικιωμένους ασθενείς.

#### *Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να εφιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της σε τέτοιους ασθενείς.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η δοσολογία είναι η ίδια σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους.

### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση, μετά από διάλυση.

Το Sapropterin Dipharma θα πρέπει να χορηγείται συνοδεία γεύματος, για την αύξηση της απορρόφησης.

Για ασθενείς με PKU, το Sapropterin Dipharma θα πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ ημερήσια δόση, την ίδια ώρα κάθε μέρα, κατά προτίμηση το πρωί.

Για ασθενείς με ανεπάρκεια της BH4, διαιρέστε τη συνολική ημερήσια δόση σε 2 ή 3 χορηγήσεις, κατανεμημένες στη διάρκεια της ημέρας.

Το διάλυμα θα πρέπει να καταναλώνεται εντός 30 λεπτών από την αρχική διάλυση. Μετά τη χορήγηση, το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

#### Ασθενείς σωματικού βάρους άνω των 20 kg

Το περιεχόμενο του(των) φακελίσκου(ων) θα πρέπει να τοποθετείται σε 120 έως 240 ml νερού και να αναδεύεται μέχρι να διαλυθεί.

#### Παιδιά σωματικού βάρους έως και 20 kg (Χρησιμοποιήστε μόνο φακελίσκους των 100 mg κόνεως)

Οι συσκευές μέτρησης που απαιτούνται για τη δοσολογία σε παιδιά σωματικού βάρους έως και 20 kg (δηλ. κύπελλο με διαβαθμίσεις στα 20, 40, 60, 80 ml, σύριγγες για χορήγηση από του στόματος των 10 ml και 20 ml με διαβάθμιση σε διαιρέσεις του 1 ml) δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία του Sapropterin Dipharma. Αυτές οι συσκευές παρέχονται στα εξειδικευμένα παιδιατρικά κέντρα για εκ γενετής προβλήματα μεταβολισμού για να διατίθενται στους φροντιστές των ασθενών.

Ο κατάλληλος αριθμός φακελίσκων των 100 mg πρέπει να διαλύεται σε όγκο νερού που υποδεικνύεται στους Πίνακες 1- 4 με βάση τη συνταγογραφούμενη συνολική ημερήσια δόση.

Εάν χρειάζεται να χορηγηθεί μόνο ένα μέρος αυτού του διαλύματος, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια σύριγγα για χορήγηση από του στόματος για την αναρρόφηση του όγκου του διαλύματος που πρόκειται να χορηγηθεί. Στη συνέχεια το διάλυμα μπορεί να μεταφερθεί σε ένα άλλο κύπελλο για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Για μικρά βρέφη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία σύριγγα για χορήγηση από του στόματος. Μια σύριγγα για χορήγηση από του στόματος των 10 ml πρέπει να χρησιμοποιείται για τη χορήγηση όγκων  $\leq 10$  ml και μια σύριγγα για χορήγηση από του στόματος των 20 ml για τη χορήγηση όγκων  $> 10$  ml.

**Πίνακας 1: Πίνακας δοσολογίας 2 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά που ζυγίζουν έως και 20 kg**

| Βάρος (kg) | Συνολική δόση (mg/ημέρα) | Αριθμός φακελίσκων που θα διαλυθούν (μόνο για την περιεκτικότητα των 100 mg) | Όγκος διάλυσης (ml) | Όγκος διαλύματος που θα χορηγηθεί (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                                      |

\*Αντικατοπτρίζει τον όγκο για τη συνολική ημερήσια δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα εντός 30 λεπτών για διάλυμα κόνεως.

**Πίνακας 2: Πίνακας δοσολογίας 5 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά που ζυγίζουν έως και 20 kg**

| Βάρος (kg) | Συνολική δόση (mg/ημέρα) | Αριθμός φακελίσκων που θα διαλυθούν (μόνο για την περιεκτικότητα των 100 mg) | Όγκος διάλυσης (ml) | Όγκος διαλύματος που θα χορηγηθεί (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 |

\* Αντικατοπτρίζει τον όγκο για τη συνολική ημερήσια δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα εντός 30 λεπτών για διάλυμα κόνεως.

### Πίνακας 3: Πίνακας δοσολογίας 10 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά που ζυγίζουν έως και 20 kg

| Βάρος (kg) | Συνολική δόση (mg/ημέρα) | Αριθμός φακελίσκων που θα διαλυθούν (μόνο για την περιεκτικότητα των 100 mg) | Όγκος διάλυσης (ml) | Όγκος διαλύματος που θα χορηγηθεί (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                                      |

\* Αντικατοπτρίζει τον όγκο για τη συνολική ημερήσια δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα εντός 30 λεπτών για διάλυμα κόνεως.

### Πίνακας 4: Πίνακας δοσολογίας 20 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά που ζυγίζουν έως και 20 kg

| Βάρος (kg) | Συνολική δόση (mg/ημέρα) | Αριθμός φακελίσκων που θα διαλυθούν (μόνο για την περιεκτικότητα των 100 mg) | Όγκος διάλυσης (ml) | Όγκος διαλύματος που θα χορηγηθεί (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 |

\* Αντικατοπτρίζει τον όγκο για τη συνολική ημερήσια δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα εντός 30 λεπτών για διάλυμα κόνεως.

Για τον καθαρισμό, το έμβολο πρέπει να αφαιρείται από τον κύλινδρο της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος. Τα δύο μέρη της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος και το κύπελλο πρέπει να πλένονται με ζεστό νερό και να αφήνονται να στεγνώσουν με τον αέρα. Όταν η σύριγγα για χορήγηση από του στόματος στεγνώσει, το έμβολο πρέπει να επανατοποθετείται στον κύλινδρο. Η σύριγγα για χορήγηση από του στόματος και το κύπελλο πρέπει να φυλάσσονται για την επόμενη χρήση.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Διαιτητική πρόσληψη

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τη διυδροχλωρική σαπροπερίνη πρέπει να συνεχίζουν μία διαίτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης και να υποβάλλονται τακτικά σε κλινική αξιολόγηση (όπως παρακολούθηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα, της πρόσληψης τροφής και της ψυχοκινητικής ανάπτυξης).

#### Χαμηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης και τυροσίνης στο αίμα

Η εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα δυσλειτουργία στη μεταβολική οδό της φαινυλαλανίνης-τυροσίνης-διυδροξυ-L-φαινυλαλανίνης (DOPA) δύνανται να οδηγήσουν σε ανεπαρκή σύνθεση πρωτεϊνών και νευροδιαβιβαστών στον οργανισμό. Η παρατεταμένη έκθεση σε χαμηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης και τυροσίνης στο αίμα κατά τη διάρκεια της νηπιακής ηλικίας έχει σχετιστεί με διαταραγμένη νευροαναπτυξιακή έκβαση. Κατά τη διάρκεια της χορήγησης της διυδροχλωρικής σαπροπερίνης απαιτείται ενεργή διαχείριση της διαιτητικής πρόσληψης της φαινυλαλανίνης και της συνολικής πρόσληψης πρωτεϊνών για τη διασφάλιση επαρκούς ελέγχου των επιπέδων της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα και της διατροφικής ισορροπίας.

#### Διαταραχές της υγείας

Συνιστάται η διαβούλευση με γιατρό κατά τη διάρκεια ασθένειας, καθώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης ενδέχεται να αυξηθούν.

### Διαταραχές σπασμών

Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεβοντόπα. Κατά τη συγχορήγηση λεβοντόπας και σαπροπτερίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης, παρατηρήθηκαν περιστατικά σπασμών και παροξυσμού σπασμών, αυξημένη ευερεθιστότητα (βλ. παράγραφο 4.5).

### Διακοπή της θεραπείας

Υποτροπή, οριζόμενη ως αύξηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα άνω των προθεραπευτικών επιπέδων, ενδέχεται να προκύψει ακολούθως της διακοπής της θεραπείας.

### Περιεχόμενο καλίου

#### *Sapropterin Dipharma 100 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα*

Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,3 mmol (11,7 mg) καλίου ανά φακελίσκο. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου καλίου.

#### *Sapropterin Dipharma 500 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα*

Το φάρμακο αυτό περιέχει 1,6 mmol (62,6 mg) καλίου ανά φακελίσκο. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου καλίου.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της αναγωγής του διυδροφυλλικού οξέος (π.χ. μεθοτρεξάτη, τριμεθοπρίμη), αυτού του είδους τα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να παρέμβουν στον μεταβολισμό της BH4. Συνιστάται προσοχή κατά τη χρήση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων κατά τη λήψη της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης.

Η BH4 αποτελεί συμπράγοντα για τη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου. Συνιστάται προσοχή κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν αγγειοδιαστολή, περιλαμβανομένων των τοπικά χορηγούμενων, παρεμβαίνοντας στον μεταβολισμό ή τη δράση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) περιλαμβανομένων τυπικών δοτών μονοξειδίου του αζώτου (π.χ. γλυκερίνη τρινιτρική (GTN), ισοσορβίτης δινιτρικός (ISDN), νιτροπρωσσικό νάτριο (SNP), μολσιδομίνη), αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5) και μινοξιδίλη.

Εφιστάται η προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεβοντόπα. Κατά τη συγχορήγηση λεβοντόπας και σαπροπτερίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης, παρατηρήθηκαν περιστατικά σπασμών και παροξυσμού σπασμών, αυξημένη ευερεθιστότητα.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Διαθέσιμα δεδομένα σχετιζόμενου με τη νόσο κινδύνου για τη μητέρα και/ή το έμβryo από τη Συνεργατική μελέτη μητρικής φαινυλκετονουρίας (Maternal Phenylketonuria Collaborative Study) σε έναν περιορισμένο αριθμό κυήσεων και γεννήσεων ζώντων (μεταξύ 300 – 1 000) σε πάσχουσες από PKU γυναίκες κατέδειξαν ότι μη ελεγχόμενα επίπεδα φαινυλαλανίνης άνω των 600 μmol/l σχετίζονται με πολύ υψηλή επίπτωση νευρολογικών, καρδιακών και αυξητικών ανωμαλιών και δυσμορφίας του προσώπου.

Τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα της μητέρας πρέπει ως εκ τούτου να ελέγχονται αυστηρά πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν τα επίπεδα φαινυλαλανίνης της μητέρας δεν ελέγχονται αυστηρά πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αυτό μπορεί να είναι επιβλαβές για τη μητέρα και το έμβryo. Ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης φαινυλαλανίνης υπό ιατρική επίβλεψη πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνιστά θεραπεία πρώτης επιλογής, για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Η χορήγηση της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο εάν η αυστηρή διαιτητική αντιμετώπιση δεν μειώνει επαρκώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα. Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται σε έγκυες γυναίκες.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σαπροπτερίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Η διυδροχλωρική σαπροπτερίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

#### Γονιμότητα

Σε προκλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της σαπροπτερίνης στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Sapropterin Dipharma δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Κατά προσέγγιση ποσοστό 35% από 579 ασθενείς ηλικίας 4 ετών και άνω που έλαβαν θεραπεία με διυδροχλωρική σαπροπτερίνη (5 έως 20 mg/kg/ημέρα) σε κλινικές δοκιμές για τη σαπροπτερίνη εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η κεφαλαλγία και η ρινόρροια.

Σε μια περαιτέρω κλινική δοκιμή, περίπου 30% των 27 παιδιών ηλικίας κάτω των 4 ετών τα οποία έλαβαν θεραπεία με διυδροχλωρική σαπροπτερίνη (10 ή 20 mg/kg/ημέρα) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι «μειωμένα επίπεδα αμινοξέων» (υποφαινυλαλανιναιμία), έμετος και ρινίτιδα.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στις βασικές κλινικές δοκιμές και με βάση την εμπειρία μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας της σαπροπτερίνης, έχουν προσδιοριστεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1\ 000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10\ 000$  έως  $< 1/1\ 000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10\ 000$ ), συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων) και εξάνθημα

#### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: Υποφαιнуλαλανιναιμία

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

#### Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ συχνές: Ρινόρροια

Συχνές: Φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ρινική συμφόρηση, βήχας

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία

Μη γνωστές: Γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά ήταν ουσιαστικά παρόμοια με εκείνα στους ενήλικες.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Έχουν αναφερθεί κεφαλαλγία και ζάλη μετά από τη χορήγηση διυδροχλωρικής σαπροπερίνης υψηλότερης της συνιστώμενης μέγιστης δόσης των 20 mg/kg/ημέρα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να εστιάζεται στα συμπτώματα. Μια βράχυνση του διαστήματος του QT (-8,32 msec) παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με εφάπαξ υπερ-θεραπευτική δόση 100 mg/kg (5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση). Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη στη διαχείριση ασθενών που έχουν προϋπάρχον βραχυμένο διάστημα QT (π.χ. ασθενείς με οικογενειακό σύνδρομο βραχέος QT).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, διάφορα φαρμακευτικά προϊόντα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX07

#### Μηχανισμός δράσης

Η υπερφαιнуλαλανιναιμία (HPA) διαγιγνώσκεται ως μη φυσιολογική αύξηση των επιπέδων της φαιнуλαλανίνης στο αίμα και συνήθως προκαλείται από αυτοσωματικές υπολειπόμενες μεταλλάξεις στα γονίδια κωδικοποίησης για το ένζυμο της υδροξυλάσης της φαιнуλαλανίνης (στην περίπτωση της φαιнуλκετονουρίας, PKU) ή για τα ένζυμα που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση ή την αναγέννηση της 6R-τετραϋδροβιοπερίνης (6R-BH4) (στην περίπτωση της ανεπάρκειας της τετραϋδροβιοπερίνης). Η ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπερίνης συνιστά ένα σύνολο διαταραχών που προκύπτουν από μεταλλάξεις ή διαγραφές στα γονίδια κωδικοποίησης για ένα από τα πέντε ένζυμα που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση ή την ανακύκλωση της τετραϋδροβιοπερίνης. Και στις δύο περιπτώσεις, η



φαινυλαλανίνη αδυνατεί να μετατραπεί αποτελεσματικά στο αμινοξύ τυροσίνη, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα.

Η σαπροπτερίνη είναι μία συνθετική εκδοχή της φυσικά προερχόμενης 6R-BH4, η οποία συνιστά συμπαράγοντα των υδροξυλασών της φαινυλαλανίνης, της τυροσίνης και της τρυπτοφάνης.

Το σκεπτικό για τη χορήγηση της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε ασθενείς με ανταποκρινόμενη στην BH4 PKU είναι η ενίσχυση της δράσης της ελαττωματικής υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης έτσι ώστε να αυξηθεί ή να αποκατασταθεί ο οξειδωτικός μεταβολισμός της φαινυλαλανίνης επαρκώς, ώστε να μειωθούν ή να διατηρηθούν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα, να προληφθεί ή να μειωθεί η περαιτέρω συσσώρευση της φαινυλαλανίνης και να αυξηθεί η ανοχή στη διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης. Το σκεπτικό για τη χορήγηση της διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια της BH4 είναι η αντικατάσταση των ανεπαρκών επιπέδων της BH4, και επομένως η αποκατάσταση της δράσης της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης Φάσης III για τη σαπροπτερίνη συμπεριλάμβανε 2 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με φαινυλακετονουρία. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της σαπροπτερίνης στη μείωση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα και στην αύξηση της ανοχής στη διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης.

Σε 88 άτομα με ανεπαρκή έλεγχο PKU που είχαν αυξημένα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα κατά τον έλεγχο καταλληλότητας, η διυδροχλωρική σαπροπτερίνη χορηγούμενη σε δόση των 10 mg/kg/ημέρα μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα κατά την περίοδο αναφοράς ήταν παρόμοια για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με σαπροπτερίνη και την ομάδα εικονικού φαρμάκου, με μέσα  $\pm$  SD (τυπική απόκλιση) επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα κατά την περίοδο αναφοράς  $843 \pm 300$   $\mu\text{mol/l}$  and  $888 \pm 323$   $\mu\text{mol/l}$ , αντιστοίχως. Η μέση  $\pm$  SD μείωση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα από την περίοδο αναφοράς έως το πέρας της περιόδου 6 εβδομάδων της μελέτης ήταν  $236 \pm 257$   $\mu\text{mol/l}$  για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με σαπροπτερίνη ( $n=41$ ), σε σύγκριση με αύξηση της τάξης των  $2,9 \pm 240$   $\mu\text{mol/l}$  για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $n=47$ ) ( $p < 0,001$ ). Για τους ασθενείς με επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα  $\geq 600$   $\mu\text{mol/l}$  κατά την περίοδο αναφοράς, ποσοστό 41,9% (13/31) αυτών που έλαβαν θεραπεία με σαπροπτερίνη και 13,2% (5/38) αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο παρουσίασαν επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα  $< 600$   $\mu\text{mol/l}$  κατά την ολοκλήρωση της περιόδου της μελέτης διάρκειας 6 εβδομάδων ( $p=0,012$ ).

Σε μία ξεχωριστή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 10 εβδομάδων, 45 ασθενείς με φαινυλακετονουρία και επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα που ελέγχονταν μέσω σταθερής δίαιτας με περιορισμένη πρόσληψη φαινυλαλανίνης (φαινυλαλανίνη στο αίμα  $\leq 480$   $\mu\text{mol/l}$  κατά την ένταξη στη μελέτη) τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 3:1 σε θεραπεία με διυδροχλωρική σαπροπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα ( $n=33$ ) ή εικονικό φάρμακο ( $n=12$ ). Μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας με διυδροχλωρική σαπροπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα, τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα μειώθηκαν σημαντικά. Η μέση  $\pm$  SD μείωση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα, από την περίοδο αναφοράς, στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών ήταν  $149 \pm 134$   $\mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). Μετά από 3 εβδομάδες, τα άτομα τόσο στην ομάδα θεραπείας με σαπροπτερίνη όσο και στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο συνέχισαν τη δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης και η διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης αυξήθηκε ή μειώθηκε με τη χρήση τυποποιημένων συμπληρωμάτων φαινυλαλανίνης, με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα στα  $< 360$   $\mu\text{mol/l}$ . Υπήρξε σημαντική διαφορά στην ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη στην ομάδα θεραπείας με σαπροπτερίνη, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η μέση  $\pm$  SD αύξηση στην ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη ήταν  $17,5 \pm 13,3$  mg/kg/ημέρα για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με διυδροχλωρική σαπροπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα, σε σύγκριση με  $3,3 \pm 5,3$  mg/kg/ημέρα για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $p=0,006$ ). Για την ομάδα θεραπείας με σαπροπτερίνη, η μέση  $\pm$  SD συνολική ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη ήταν  $38,4 \pm 21,6$  mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια της

θεραπείας με διυδροχλωρική σαπροπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα, σε σύγκριση με  $15,7 \pm 7,2$  mg/kg/ημέρα πριν από τη θεραπεία.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική πληθυσμού της σαπροπτερίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 7 ετών μελετήθηκαν σε δύο ανοικτής επισήμανσης μελέτες.

Η πρώτη μελέτη ήταν μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη σε παιδιά ηλικίας < 4 ετών με επιβεβαιωμένη διάγνωση PKU.

56 παιδιατρικοί ασθενείς με PKU ηλικίας < 4 ετών τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε 10 mg/kg/ημέρα σαπροπτερίνης σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης (n= 27), είτε μόνο δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης (n= 29) για μια περίοδο 26 εβδομάδων της μελέτης.

Η πρόθεση ήταν όλοι οι ασθενείς να διατηρούν επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα εντός ενός εύρους 120-360  $\mu\text{mol/l}$  (καθοριζόμενο ως  $\geq 120$  έως < 360  $\mu\text{mol/l}$ ) μέσω παρακολουθούμενης διαιτητικής πρόσληψης κατά τη διάρκεια της περιόδου 26 εβδομάδων της μελέτης. Εάν μετά από περίπου 4 εβδομάδες η ανοχή στη φαινυλαλανίνη ενός ασθενούς δεν είχε αυξηθεί κατά > 20% έναντι της περιόδου αναφοράς, η δόση της σαπροπτερίνης αυξήθηκε σε ένα και μόνο βήμα στα 20 mg/kg/ημέρα.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης κατέδειξαν ότι ημερήσια δοσολογία με 10 ή 20 mg/kg/ημέρα σαπροπτερίνης σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη σε σύγκριση με τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης της φαινυλαλανίνης μόνο, ενώ διατηρήθηκαν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα εντός του εύρους-στόχου ( $\geq 120$  έως < 360  $\mu\text{mol/l}$ ). Η προσαρμοσμένη μέση ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη στην ομάδα της σαπροπτερίνης σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμένη φαινυλαλανίνη ήταν 80,6 mg/kg/ημέρα και ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ( $p < 0,001$ ) από την προσαρμοσμένη μέση ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη στην ομάδα θεραπείας διαιτητικής πρόσληψης της φαινυλαλανίνης μόνο (50,1 mg/kg/ημέρα). Στην περίοδο επέκτασης της κλινικής δοκιμής, οι ασθενείς διατήρησαν την ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη κατά τη θεραπεία με σαπροπτερίνη σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης, επιδεικνύοντας παρατεταμένο όφελος σε διάστημα 3,5 ετών.

Η δεύτερη μελέτη ήταν μια πολυκεντρική, μη ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη που σχεδιάστηκε προκειμένου να αξιολογηθούν η ασφάλεια και η επίδραση στη διατήρηση της νευρογνωστικής λειτουργίας της σαπροπτερίνης 20 mg/kg/ημέρα σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμένη φαινυλαλανίνη σε παιδιά με PKU ηλικίας κάτω των 7 ετών κατά την έναρξη στη μελέτη. Στο Μέρος 1 της μελέτης (4 εβδομάδες) αξιολογήθηκε η ανταπόκριση των ασθενών στη σαπροπτερίνη. Στο Μέρος 2 της μελέτης (παρακολούθηση έως και 7 έτη) αξιολογήθηκε η νευρογνωστική λειτουργία με κατάλληλα από ηλικιακή άποψη μέτρα και παρακολούθηθηκε η μακροπρόθεσμη ασφάλεια σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη σαπροπτερίνη. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα νευρογνωστική δυσλειτουργία (IQ < 80) αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Ενενήντα τρεις ασθενείς εγγράφηκαν στο Μέρος 1 και 65 ασθενείς εγγράφηκαν στο Μέρος 2, εκ των οποίων 49 (75%) ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη, ενώ 27 (42%) ασθενείς παραχώρησαν δεδομένα για την Πλήρη Κλίμακα Νοημοσύνης (FSIQ) στο έτος 7.

Οι μέσοι δείκτες διατροφικού ελέγχου διατηρήθηκαν μεταξύ 133  $\mu\text{mol/l}$  και 375  $\mu\text{mol/l}$  φαινυλαλανίνης αίματος για όλες τις ηλικιακές ομάδες σε όλα τα χρονικά σημεία. Κατά την αρχική αξιολόγηση, ο μέσος όρος βαθμολογίας στην κλίμακα Bayley-III (102, SD= 9.1, n= 27), στην κλίμακα WPPSI-III (101, SD= 11, n= 34) και στην κλίμακα WISC-IV (113, SD= 9.8, n= 4) ήταν εντός του μέσου εύρους για τον κανονικό πληθυσμό.

Μεταξύ 62 ασθενών που ολοκλήρωσαν τουλάχιστον δύο αξιολογήσεις της FSIQ, το κατώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% της μέσης μεταβολής σε διάστημα 2 ετών κατά μέσο όρο ήταν - 1,6 βαθμοί, εντός της κλινικά αναμενόμενης απόκλισης των  $\pm 5$  βαθμών. Δεν παρατηρήθηκαν

πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μακροχρόνια χρήση της σαπροπτερίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 7 ετών.

Περιορισμένες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 4 ετών με έλλειψη BH4 με χρήση διαφορετικής μορφής της ίδιας δραστικής ουσίας (σαπροπτερίνη) ή ενός μη εγγεγραμμένου παρασκευάσματος BH4.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η σαπροπτερίνη απορροφάται ακολούθως της από του στόματος χορήγησης του διαλυμένου δισκίου και η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνεται 3 έως 4 ώρες μετά από τη λήψη της δόσης σε κατάσταση νηστείας. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της σαπροπτερίνης επηρεάζονται από την τροφή. Η απορρόφηση της σαπροπτερίνης είναι μεγαλύτερη μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά και θερμίδες, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας, με αποτέλεσμα, κατά μέσο όρο, 40-85% υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα να επιτυγχάνονται 4 έως 5 ώρες μετά από τη χορήγηση.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ή βιοδιαθεσιμότητα σε ανθρώπους μετά την από του στόματος χορήγηση δεν είναι γνωστή.

### Κατανομή

Σε μη κλινικές μελέτες, η σαπροπτερίνη κατανεμήθηκε πρωτίστως στους νεφρούς, τα επινεφρίδια και το ήπαρ, όπως αξιολογήθηκε μέσω των επιπέδων των συνολικών και μειωμένων συγκεντρώσεων βιοπτερίνης. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοσημασμένης σαπροπτερίνης σε επίμυες, προσδιορίστηκε κατανομή ραδιενέργειας στα έμβρυα. Ακολούθως της χορήγησης του φαρμάκου δια της ενδοφλέβιας οδού, απεδείχθη απέκκριση της συνολικής βιοπτερίνης στο γάλα θηλαζουσών επιμύων. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη συνολική συγκέντρωση της βιοπτερίνης είτε στα έμβρυα είτε στο γάλα, σε επίμυες, μετά την από του στόματος χορήγηση 10 mg/kg διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης.

### Βιομετασχηματισμός

Η διυδροχλωρική σαπροπτερίνη μεταβολίζεται πρωτίστως στο ήπαρ σε διυδροβιοπτερίνη και βιοπτερίνη. Δεδομένου ότι η διυδροχλωρική σαπροπτερίνη συνιστά συνθετική μορφή της φυσικά προερχόμενης 6R-BH4, ευλόγως αναμένεται να ακολουθεί τον ίδιο μεταβολισμό, περιλαμβανομένης της αναγέννησης της 6R-BH4.

### Αποβολή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε επίμυες, η διυδροχλωρική σαπροπτερίνη απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα. Μετά την από του στόματος χορήγηση, αποβάλλεται κυρίως μέσω των κοπράνων, ενώ μικρό ποσοστό απεκκρίνεται στα ούρα.

### Φαρμακοκινητική πληθυσμού

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της σαπροπτερίνης, η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικίας 49 ετών, κατέδειξε ότι το σωματικό βάρος είναι η μόνη συμμεταβλητή η οποία επηρεάζει την κάθαρση ή τον όγκο κατανομής.

### Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

### Μελέτες in vitro

*In vitro*, η σαπροπερίνη δεν ανέστειλε τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4/5, δεν επήγαγε τα CYP1A2, 2B6 ή 3A4/5.

Με βάση μια μελέτη *in vitro*, υπάρχει πιθανότητα η διυδροχλωρική σαπροπερίνη να αναστέλλει την p-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και την πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP) στο έντερο στις θεραπευτικές δόσεις. Η συγκέντρωση σαπροπερίνης στο έντερο που επαρκεί για την αναστολή της BCRP είναι μεγαλύτερη από αυτήν που επαρκεί για την αναστολή της P-gp, καθότι η ανασταλτική της ισχύς στο έντερο για την BCRP (IC<sub>50</sub>= 267 μΜ) είναι χαμηλότερη από αυτήν για την P-gp (IC<sub>50</sub>= 158 μΜ).

#### Μελέτες in vivo

Σε υγιείς συμμετέχοντες, η χορήγηση μίας δόσης σαπροπερίνης στη μέγιστη θεραπευτική δόση των 20 mg/kg δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική μίας συγχορηγούμενης δόσης διγοξίνης (υπόστρωμα για την P-gp). Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών *in vitro* και *in vivo*, η συγχορήγηση σαπροπερίνης δεν είναι πιθανό να αυξήσει τη συστηματική έκθεση σε φάρμακα που είναι υποστρώματα για την BCRP.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας (ΚΝΣ, αναπνευστικό σύστημα, καρδιαγγειακό σύστημα, ουροποιογεννητικό σύστημα) και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης τροποποιημένης νεφρικής μικροσκοπικής μορφολογίας (βασεοφιλία αθροιστικών σωληναρίων) παρατηρήθηκε σε επίμυες μετά από χρόνια από του στόματος χορήγηση διυδροχλωρικής σαπροπερίνης σε εκθέσεις σε ίση ή ελαφρώς υψηλότερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο.

Η σαπροπερίνη βρέθηκε ότι είναι ήπια μεταλλαξιόγonos στα βακτηριακά κύτταρα και μια αύξηση στις χρωμοσωμικές ανωμαλίες ανιχνεύθηκε στα κύτταρα του πνεύμονα και των ωοθηκών κινέζικων κρικητών. Εντούτοις, η σαπροπερίνη δεν έχει αποδειχθεί να είναι γονοτοξική σε *in vitro* δοκιμή με ανθρώπινα λεμφοκύτταρα καθώς και σε *in vivo* δοκιμές μικροπυρήνων σε ποντίκια.

Δεν παρατηρήθηκε ογκογενετική δραστηριότητα σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε επίμυες, ακολούθως της από του στόματος χορήγησης δόσεων έως και 250 mg/kg/ημέρα (12,5 έως 50 φορές του εύρους της θεραπευτικής δόσης στον άνθρωπο).

Έμετος παρατηρήθηκε τόσο στις μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας όσο και στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Ο έμετος θεωρείται ότι σχετίζεται με το pH του διαλύματος που περιέχει τη σαπροπερίνη.

Δεν βρέθηκε εμφανής απόδειξη τερατογόνου δράσης σε επίμυες και κουνέλια σε δόσεις περίπου 3 και 10 φορές της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο, βάσει της επιφάνειας σώματος.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη (E421)  
Κάλιο κιτρικό (E332)  
Σουκραλόζη (E955)  
Ασκορβικό οξύ (E300)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Στρωματοποιημένος φακελίσκος από τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο, αλουμίνιο, πολυαιθυλένιο, με θερμοκόλληση σε τέσσερις πλευρές. Στη γωνία του φακελίσκου υπάρχει εσωτερική εγκοπή για την απόσχιση ώστε να διευκολύνεται το άνοιγμα του φακελίσκου.

Κάθε κουτί περιέχει 30 φακελίσκους.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

#### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### Χειρισμός

Μετά τη διάλυση της κόνεως Sapropterin Dipharma για πόσιμο διάλυμα σε νερό, το διάλυμα έχει διαυγή, άχρωμη έως κίτρινη εμφάνιση. Για τις οδηγίες χρήσης, βλ. παράγραφο 4.2.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/21/1620/003 100 mg φακελίσκος

EU/1721/1620/004 500 mg φακελίσκος

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16/02/2022

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Depo-Pack S.r.l.  
Via Giovanni Morandi 28  
21047 Saronno (VA)  
Ιταλία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Sapropterin Dipharma 100 mg διαλυτά δισκία

sapropterin dihydrochloride

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε διαλυτό δισκίο περιέχει 100 mg σαπροπτερίνης διυδροχλωρικής ισοδύναμα με 77 mg σαπροπτερίνη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

διαλυτό δισκίο

30 διαλυτά δισκία

120 διαλυτά δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση, μετά από διάλυση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Κρατήστε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

[Κουτί μόνο]  
Sapropterin Dipharma 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

[Κουτί μόνο]  
Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

[Κουτί μόνο]  
PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ 100 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Sapropterin Dipharma 100 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα

sapropterin dihydrochloride

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φακελίσκος περιέχει 100 mg σαπροπτερίνης διυδροχλωρικής ισοδύναμα με 77 mg σαπροπτερίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Το φάρμακο αυτό περιέχει επίσης κάλιο. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

κόνις για πόσιμο διάλυμα

30 φακελίσκοι

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση, μετά από διάλυση.

Φακελίσκοι μίας χρήσης.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/21/1620/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Sapropterin Dipharma 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ 100 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Sapropterin Dipharma 100 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα

sapropterin dihydrochloride

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ 500 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Sapropterin Dipharma 500 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα

sapropterin dihydrochloride

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φακελίσκος περιέχει 500 mg σαπροπτερίνης διυδροχλωρικής ισοδύναμα με 384 mg σαπροπτερίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Το φάρμακο αυτό περιέχει επίσης κάλιο. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

κόνις για πόσιμο διάλυμα

30 φακελίσκοι

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση, μετά από διάλυση.

Φακελίσκοι μίας χρήσης.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/21/1620/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Sapropterin Dipharma 500 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ 500 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Sapropterin Dipharma 500 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα

sapropterin dihydrochloride

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Sapropterin Dipharma 100 mg διαλυτά δισκία διυδροχλωρική σαπροπτερίνη (sapropterin dihydrochloride)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτότο φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Sapropterin Dipharma και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sapropterin Dipharma
3. Πώς να πάρετε το Sapropterin Dipharma
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Sapropterin Dipharma
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Sapropterin Dipharma και ποια είναι η χρήση του

Το Sapropterin Dipharma περιέχει τη δραστική ουσία σαπροπτερίνη, η οποία είναι ένα συνθετικό αντίγραφο μίας ουσίας του ίδιου του οργανισμού, η οποία καλείται τετραϋδροβιοπτερίνη (BH4). Η BH4 απαιτείται από τον οργανισμό για τη χρήση ενός αμινοξέος, το οποίο καλείται φαινυλαλανίνη, για τη δημιουργία ενός άλλου αμινοξέος, το οποίο καλείται τυροσίνη.

Το Sapropterin Dipharma χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερφαινυλαλανιναιμίας (HPA) ή της φαινυλκετονουρίας (PKU) σε ασθενείς όλων των ηλικιών. Η HPA και η PKU οφείλονται σε μη φυσιολογικά υψηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα που μπορεί να είναι βλαβερά. Το Sapropterin Dipharma μειώνει αυτά τα επίπεδα σε ορισμένους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην τετραϋδροβιοπτερίνη και μπορεί να βοηθήσει στην αύξηση της ποσότητας της φαινυλαλανίνης που μπορεί να περιέχεται στη διαίτα.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία μιας κληρονομικής ασθένειας, η οποία καλείται ανεπάρκεια της BH4 σε ασθενείς όλων των ηλικιών, κατά την οποία ο οργανισμός δεν μπορεί να παράγει αρκετή BH4. Εξαιτίας των πολύ χαμηλών επιπέδων της BH4, η φαινυλαλανίνη δεν χρησιμοποιείται κατάλληλα και τα επίπεδά της αυξάνουν με επακόλουθο επιβλαβή αποτελέσματα. Αντικαθιστώντας την BH4 που δεν μπορεί να παράγει ο οργανισμός, το Sapropterin Dipharma μειώνει τα επιβλαβή αποτελέσματα της περίσσειας της φαινυλαλανίνης στο αίμα και αυξάνει τη διαιτητική ανοχή στη φαινυλαλανίνη.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sapropterin Dipharma

##### Μην πάρετε το Sapropterin Dipharma

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σαπροπτερίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Sapropterin Dipharma, ιδιαίτερα:

- εάν είστε ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερος
- εάν έχετε πρόβλημα με τα νεφρά ή το συκώτι σας
- εάν είστε άρρωστος. Συνιστάται ιατρική συμβουλή κατά τη διάρκεια της ασθένειας διότι μπορεί να αυξηθούν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα
- εάν έχετε προδιάθεση σε σπασμούς

Όταν ακολουθείτε θεραπευτική αγωγή με Sapropterin Dipharma, ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας για να επαληθεύσει την ποσότητα της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης που περιέχει και ενδέχεται να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση του Sapropterin Dipharma ή τη διαίτά σας, εάν είναι απαραίτητο.

Πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία σας με δίαιτα όπως σας συνέστησε ο γιατρός σας. Μην αλλάξετε τη διαίτά σας χωρίς να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας. Ακόμη και αν παίρνετε Sapropterin Dipharma, εάν τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας δεν ελέγχονται ικανοποιητικά, μπορεί να αναπτύξετε σοβαρά νευρολογικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να συνεχίσει να παρακολουθεί τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Sapropterin Dipharma, για να διασφαλίσει ότι τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας δεν είναι ούτε πολύ υψηλά ούτε πολύ χαμηλά.

### **Άλλα φάρμακα και Sapropterin Dipharma**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε:

- λεβοντόπα (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson)
- φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου (π.χ. μεθοτρεξάτη)
- φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (π.χ. τριμεθοπρίμη)
- φάρμακα που προκαλούν διαστολή των αιμοφόρων αγγείων, (όπως γλυκερίνη τρινιτρική (GTN), ισοσορβίτης δινιτρικός (ISDN), νιτροπρωσσικό νάτριο (SNP), μολσιδομίνη, μινοξιδίνη).

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε έγκυος, ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει αναφορικά με το πώς να ελέγξετε επαρκώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης. Εάν αυτά δεν ελέγχονται αυστηρά πριν ή και όταν μείνετε έγκυος, αυτό θα μπορούσε να είναι επιβλαβές για εσάς και το μωρό σας. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης φαινυλαλανίνης πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν η αυστηρή δίαιτα δεν μειώνει επαρκώς την ποσότητα της φαινυλαλανίνης στο αίμα σας, ο γιατρός σας θα εξετάσει το εάν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο αν θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Sapropterin Dipharma δεν αναμένεται να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **Το Sapropterin Dipharma περιέχει νάτριο**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Sapropterin Dipharma**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

#### **Δοσολογία για PKU**

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Sapropterin Dipharma σε ασθενείς με PKU είναι 10 mg για κάθε kg σωματικού βάρους. Λάβετε το Sapropterin Dipharma ως μία εφάπαξ ημερήσια δόση μαζί με ένα γεύμα για να αυξήσετε την απορρόφηση, την ίδια ώρα κάθε μέρα, κατά προτίμηση το πρωί. Ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση σας, συνήθως μεταξύ των 5 και 20 mg για κάθε kg (κιλό) σωματικού βάρους ανά ημέρα, αναλόγως της κατάστασής σας.

#### **Δοσολογία για ανεπάρκεια της BH4**

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Sapropterin Dipharma σε ασθενείς με ανεπάρκεια της BH4 είναι 2 έως 5 mg για κάθε kg σωματικού βάρους. Λάβετε το Sapropterin Dipharma μαζί με ένα γεύμα για να αυξήσετε την απορρόφηση. Διαιρέστε τη συνολική ημερήσια δόση σε 2 ή 3 δόσεις, λαμβανόμενες στη διάρκεια της ημέρας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση σας έως και 20 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους ανά ημέρα, αναλόγως της κατάστασής σας.

**Ο παρακάτω πίνακας είναι ένα παράδειγμα για το πώς πρέπει να υπολογίζεται η κατάλληλη δόση.**

| Σωματικό βάρος (kg) | Αριθμός δισκίων των 100 mg (δόση 10 mg/kg) | Αριθμός δισκίων των 100 mg (δόση 20 mg/kg) |
|---------------------|--|--|
| 10                  | 1  | 2  |
| 20                  | 2  | 4  |
| 30                  | 3  | 6  |
| 40                  | 4  | 8  |
| 50                  | 5  | 10   |

#### **Τρόπος χορήγησης**

Για ασθενείς με PKU, η συνολική ημερήσια δόση λαμβάνεται μία φορά την ημέρα, την ίδια ώρα κάθε ημέρα, κατά προτίμηση το πρωί.

Για τους ασθενείς με ανεπάρκεια της BH4, η συνολική ημερήσια δόση διαιρείται σε 2 ή 3 δόσεις στη διάρκεια της ημέρας.

#### Χρήση σε όλους τους ασθενείς

Τοποθετήστε τον συνταγογραφούμενο αριθμό δισκίων σε ένα ποτήρι ή φλυτζάνι με νερό όπως περιγράφεται με ακρίβεια παρακάτω και αναδεύστε μέχρι να διαλυθεί.

Μπορεί να χρειαστούν μερικά λεπτά για να διαλυθούν τα δισκία. Για να διαλύσετε τα δισκία γρηγορότερα, μπορείτε να τα συνθλίψετε. Μικρά σωματίδια ενδέχεται να είναι ορατά στο διάλυμα, ωστόσο δεν θα επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Πιείτε το διαλυμένο παρασκεύασμα του Sapropterin Dipharma μαζί με ένα γεύμα εντός 15 έως 20 λεπτών από την παρασκευή του..

#### Χρήση σε ασθενείς άνω των 20 kg σωματικού βάρους

Τοποθετήστε τα δισκία σε ένα ποτήρι ή φλυτζάνι (120 έως 240 ml) νερού και αναδεύετε μέχρι να διαλυθούν.

#### Χρήση σε παιδιά έως και 20 kg σωματικού βάρους

Η δόση βασίζεται στο σωματικό βάρος. Αυτό θα αλλάζει καθώς αναπτύσσεται το παιδί σας. Ο γιατρός σας θα σας πει:

- τον αριθμό των δισκίων του Sapropterin Dipharma που απαιτούνται για μία δόση
- την ποσότητα νερού που απαιτείται για την ανάμειξη μίας δόσης του Sapropterin Dipharma

- την ποσότητα διαλύματος που θα χρειαστεί να δώσετε στο παιδί σας για τη συνταγογραφούμενη δόση.

Το παιδί σας θα πρέπει να πει το διάλυμα μαζί με ένα γεύμα.

Δώστε στο παιδί σας τη συνταγογραφούμενη ποσότητα διαλύματος εντός 15 έως 20 λεπτών μετά τη διάλυση. Εάν δεν μπορέσετε να δώσετε στο παιδί σας τη δόση εντός 15 έως 20 λεπτών μετά τη διάλυση των δισκίων, θα χρειαστεί να παρασκευάσετε νέο διάλυμα, καθώς το αχρησιμοποίητο διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν παρέλθουν 20 λεπτά.

*Προμήθειες που απαιτούνται για την παρασκευή και χορήγηση της δόσης Sapropterin Dipharma του παιδιού σας*

- Ο αριθμός των δισκίων Sapropterin Dipharma που απαιτούνται για μία δόση
- Ένα κύπελλο φαρμάκου με σημάνσεις διαβάθμισης στα 20, 40, 60 και 80 ml
- Ένα ποτήρι ή φλυτζάνι
- Μικρό κουτάλι ή καθαρό σκεύος για ανάδευση
- Σύριγγα για χορήγηση από του στόματος (διαβαθμισμένη σε διαιρέσεις του 1 ml) (σύριγγα 10 ml για τη χορήγηση όγκων  $\leq 10$  ml ή σύριγγα 20 ml για τη χορήγηση όγκων  $> 10$  ml)

Ζητήστε από τον γιατρό σας το κύπελλο φαρμάκου για τη διάλυση των δισκίων και τη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος των 10 ml ή των 20 ml εάν δεν έχετε αυτές τις προμήθειες.

*Βήματα για την προετοιμασία και τη λήψη της δόσης:*

- Τοποθετήστε τον συνταγογραφούμενο αριθμό δισκίων στο κύπελλο φαρμάκου. Ρίξτε την ποσότητα νερού μέσα στο κύπελλο φαρμάκου, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας (π.χ. ο γιατρός σας σάς είπε να χρησιμοποιήσετε 20 ml για τη διάλυση ενός δισκίου Sapropterin Dipharma). Ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι η ποσότητα υγρού ευθυγραμμίζεται με την ποσότητα που σας είπε ο γιατρός σας. Αναδεύστε με το μικρό κουτάλι ή το καθαρό σκεύος μέχρι να διαλυθούν τα δισκία.
- Εάν ο γιατρός σας σάς είπε να χορηγήσετε μόνο ένα μέρος του διαλύματος, κατευθύνετε το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος μέσα στο κύπελλο φαρμάκου. Τραβήξτε αργά προς τα πίσω το έμβολο για να αναρροφήσετε την ποσότητα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
- Μεταφέρετε το διάλυμα ωθώντας το έμβολο αργά μέχρι όλο το διάλυμα στη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος να μεταφερθεί σε ένα ποτήρι ή φλυτζάνι για χορήγηση (π.χ. εάν ο γιατρός σας σάς είπε να διαλύσετε δύο δισκία Sapropterin Dipharma σε 40 ml νερού και να χορηγήσετε 30 ml στο παιδί σας, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα των 20 ml για χορήγηση από του στόματος δύο φορές για να αναρροφήσετε 30 ml (π.χ. 20 ml + 10 ml) διαλύματος και να το μεταφέρετε σε ένα ποτήρι ή φλυτζάνι για χορήγηση). Χρησιμοποιήστε μια σύριγγα για χορήγηση από του στόματος των 10 ml για τη χορήγηση όγκων  $\leq 10$  ml ή μια σύριγγα για χορήγηση από του στόματος των 20 ml για τη χορήγηση όγκων  $> 10$  ml.
- Εάν το βρέφος σας είναι πολύ μικρό για να πει από ένα ποτήρι ή φλυτζάνι για χορήγηση, μπορείτε να χορηγήσετε το διάλυμα μέσω της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος. Αναρροφήστε τον συνταγογραφούμενο όγκο από το διάλυμα που παρασκευάστηκε στο κύπελλο φαρμάκου και τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος μέσα στο στόμα του βρέφους σας. Κατευθύνετε το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος προς το ένα ή το άλλο μάγουλο. Ωθήστε το έμβολο αργά, μια μικρή ποσότητα κάθε φορά, μέχρι να χορηγηθεί όλο το διάλυμα που βρίσκεται στη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος.
- Πετάξτε κάθε υπολειπόμενο διάλυμα. Αφαιρέστε το έμβολο από τον κύλινδρο της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος. Πλύνετε τα δύο μέρη της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος και το κύπελλο φαρμάκου με ζεστό νερό και αφήστε τα να στεγνώσουν με τον αέρα. Όταν η σύριγγα για χορήγηση από του στόματος στεγνώσει, επανατοποθετήστε το έμβολο μέσα στον κύλινδρο. Φυλάξτε τη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος και το κύπελλο φαρμάκου για την επόμενη χρήση.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sapropterin Dipharma από την κανονική**

Αν πάρετε περισσότερο Sapropterin Dipharma από αυτό που σας έχει συνταγογραφηθεί, μπορεί να εμφανίσετε παρενέργειες, στις οποίες θα μπορούσε να συμπεριλαμβάνεται ο πονοκέφαλος και η ζάλη. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sapropterin Dipharma από αυτήν που σας έχει συνταγογραφηθεί.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sapropterin Dipharma**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Sapropterin Dipharma**

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Sapropterin Dipharma χωρίς να το έχετε πρώτα συζητήσει με τον γιατρό σας καθώς τα επίπεδα της φαινυλαανίνης στο αίμα σας ενδέχεται να αυξηθούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Λίγες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων (όπως εξανθήματα του δέρματος και σοβαρές αντιδράσεις) έχουν αναφερθεί. Η συχνότητά τους δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εάν εμφανίσετε περιοχές με ερυθρότητα, κνησμό, ανύψωση (κνίδωση), καταρροή της μύτης, ταχυπαλμία ή αρρυθμία, οίδημα στη γλώσσα και τον φάρυγγά σας, φτάρνισμα, συριγμό, σοβαρή δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη, ενδέχεται να παρουσιάζετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο φάρμακο. Εάν παρατηρήσετε αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)  
Πονοκέφαλος και καταρροή της μύτης.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)  
Πονόλαιμος, ρινική συμφόρηση ή βουλωμένη μύτη, βήχας, διάρροια, έμετος, στομαχόπονος, υπερβολικά χαμηλά επίπεδα φαινυλαανίνης στις εξετάσεις αίματος, δυσπεψία και τάση για έμετο (ναυτία) (βλ. παράγραφο 2: «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Γαστρίτιδα (φλεγμονή της εσωτερικής επένδυσης του στομάχου), οισοφαγίτιδα (φλεγμονή της εσωτερικής επένδυσης του οισοφάγου).

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Sapropterin Dipharma**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Κρατήστε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Sapropterin Dipharma**

- Η δραστική ουσία είναι η διυδροχλωρική σαπροπτερίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης ισοδύναμα με 77 mg σαπροπτερίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι η μαννιτόλη (E421), η κροσποβιδόνη τύπου A, η κοποβιδόνη K 28, το ασκορβικό οξύ (E300), Νάτριο στεατυλοφουμαρικό, η ριβοφλαβίνη (E101) και το άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο (E551). Βλέπε παράγραφο 2: «Το Sapropterin Dipharma περιέχει νάτριο».

### **Εμφάνιση του Sapropterin Dipharma και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα Sapropterin Dipharma 100 mg διαλυτά δισκία είναι λευκά έως υπόλευκα, περίπου 10 mm x 3,65 mm, στρογγυλά δισκία με την ένδειξη “11” χαραγμένη στη μία όψη και εγκοπή στη άλλη όψη.

Η εγκοπή δεν προορίζεται για τη θραύση του δισκίου.

Διατίθεται σε φιάλες με βιδωτά πώματα ασφαλείας για παιδιά που περιέχουν αποξηραντικό (πυρίτιο). Συσκευασίες των 30 και 120 διαλυτών δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

Depo-Pack S.r.l.  
Via Giovanni Morandi 28  
21047 Saronno (VA)  
Ιταλία

ή

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**



Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Sapropterin Dipharma 100 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα**  
**Sapropterin Dipharma 500 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα**  
διυδροχλωρική σαπροπτερίνη (sapropterin dihydrochloride)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτότο φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Sapropterin Dipharma και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sapropterin Dipharma
3. Πώς να πάρετε το Sapropterin Dipharma
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Sapropterin Dipharma
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Sapropterin Dipharma και ποια είναι η χρήση του

Το Sapropterin Dipharma περιέχει τη δραστική ουσία σαπροπτερίνη, η οποία είναι ένα συνθετικό αντίγραφο μίας ουσίας του ίδιου του οργανισμού, η οποία καλείται τετραϋδροβιοπτερίνη (BH4). Η BH4 απαιτείται από τον οργανισμό για τη χρήση ενός αμινοξέος, το οποίο καλείται φαινυλαλανίνη, για τη δημιουργία ενός άλλου αμινοξέος, το οποίο καλείται τυροσίνη.

Το Sapropterin Dipharma χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερφαινυλαλανιναιμίας (HPA) ή της φαινυλκετονουρίας (PKU) σε ασθενείς όλων των ηλικιών. Η HPA και η PKU οφείλονται σε μη φυσιολογικά υψηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα που μπορεί να είναι βλαβερά. Το Sapropterin Dipharma μειώνει αυτά τα επίπεδα σε ορισμένους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην BH4 και μπορεί να βοηθήσει στην αύξηση της ποσότητας της φαινυλαλανίνης που μπορεί να περιέχεται στη διαίτα.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία μιας κληρονομικής ασθένειας, η οποία καλείται ανεπάρκεια της BH4 σε ασθενείς όλων των ηλικιών, κατά την οποία ο οργανισμός δεν μπορεί να παράγει αρκετή τετραϋδροβιοπτερίνη. Εξαιτίας των πολύ χαμηλών επιπέδων της BH4, η φαινυλαλανίνη δεν χρησιμοποιείται κατάλληλα και τα επίπεδά της αυξάνουν με επακόλουθο επιβλαβή αποτελέσματα. Αντικαθιστώντας την BH4 που δεν μπορεί να παράγει ο οργανισμός, το Sapropterin Dipharma μειώνει τα επιβλαβή αποτελέσματα της περίσσειας της φαινυλαλανίνης στο αίμα και αυξάνει τη διαιτητική ανοχή στη φαινυλαλανίνη.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sapropterin Dipharma

##### Μην πάρετε το Sapropterin Dipharma

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σαπροπτερίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Sapropterin Dipharma, ιδιαίτερα:

- εάν είστε ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερος
- εάν έχετε πρόβλημα με τα νεφρά ή το συκώτι σας
- εάν είστε άρρωστος. Συνιστάται ιατρική συμβουλή κατά τη διάρκεια της ασθένειας διότι μπορεί να αυξηθούν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα
- εάν έχετε προδιάθεση σε σπασμούς

Όταν ακολουθείτε θεραπευτική αγωγή με Sapropterin Dipharma, ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας για να επαληθεύσει την ποσότητα της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης που περιέχει και ενδέχεται να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση του Sapropterin Dipharma ή τη διαίτά σας, εάν είναι απαραίτητο.

Πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία σας με διαίτα όπως σας συνέστησε ο γιατρός σας. Μην αλλάξετε τη διαίτά σας χωρίς να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας. Ακόμη και αν παίρνετε Sapropterin Dipharma, εάν τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας δεν ελέγχονται ικανοποιητικά, μπορεί να αναπτύξετε σοβαρά νευρολογικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να συνεχίσει να παρακολουθεί τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Sapropterin Dipharma, **για να διασφαλίσει ότι τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας δεν είναι ούτε πολύ υψηλά ούτε πολύ χαμηλά.**

### **Άλλα φάρμακα και Sapropterin Dipharma**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε:

- λεβοντόπα (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson)
- φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου (π.χ. μεθοτρεξάτη)
- φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (π.χ. τριμεθοπρίμη)
- φάρμακα που προκαλούν διαστολή των αιμοφόρων αγγείων, (όπως γλυκερίνη τρινιτρική (GTN), ισοσορβίτης δινιτρικός (ISDN), νιτροπρωσσικό νάτριο (SNP), μολσιδομίνη, μινοξιδίνη).

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε έγκυος, ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει αναφορικά με το πώς να ελέγξετε επαρκώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης. Εάν αυτά δεν ελέγχονται αυστηρά πριν ή και όταν μείνετε έγκυος, αυτό θα μπορούσε να είναι επιβλαβές για εσάς και το μωρό σας. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης φαινυλαλανίνης πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν η αυστηρή διαίτα δεν μειώνει επαρκώς την ποσότητα της φαινυλαλανίνης στο αίμα σας, ο γιατρός σας θα εξετάσει το εάν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο αν θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Sapropterin Dipharma δεν αναμένεται να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **Το Sapropterin Dipharma περιέχει κάλιο**

*Sapropterin Dipharma 100 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα*

Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,3 mmol (11,7 mg) καλίου ανά φακελίσκο. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ασθενείς σε διαίτα ελεγχόμενου καλίου.

### *Sapropterin Dipharma 500 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα*

Το φάρμακο αυτό περιέχει 1,6 mmol (62,6 mg) καλίου ανά φακελίσκο. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου καλίου.

### **3. Πώς να πάρετε το Sapropterin Dipharma**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Το Sapropterin Dipharma 500 mg προορίζεται για χρήση σε ασθενείς με σωματικό βάρος άνω των 25 kg μόνο.

#### **Δοσολογία για PKU**

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Sapropterin Dipharma σε ασθενείς με φαινυλκετονουρία είναι 10 mg για κάθε kg σωματικού βάρους. Λάβετε το Sapropterin Dipharma ως μία εφάπαξ ημερήσια δόση μαζί με ένα γεύμα για να αυξήσετε την απορρόφηση, την ίδια ώρα κάθε μέρα, κατά προτίμηση το πρωί. Ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση σας, συνήθως μεταξύ των 5 και 20 mg για κάθε kg σωματικού βάρους ανά ημέρα, αναλόγως της κατάστασής σας.

#### **Δοσολογία για ανεπάρκεια της ΒΗ4**

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Sapropterin Dipharma σε ασθενείς με ανεπάρκεια της ΒΗ4 είναι 2 έως 5 mg για κάθε kg σωματικού βάρους. Λάβετε το Sapropterin Dipharma μαζί με ένα γεύμα για να αυξήσετε την απορρόφηση. Διαιρέστε τη συνολική ημερήσια δόση σε 2 ή 3 δόσεις, λαμβανόμενες στη διάρκεια της ημέρας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση σας έως και 20 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους ανά ημέρα, αναλόγως της κατάστασής σας.

**Ο παρακάτω πίνακας είναι ένα παράδειγμα για το πώς πρέπει να υπολογίζεται η κατάλληλη δόση.**

| Σωματικό βάρος (kg) | Αριθμός φακελίσκων των 100 mg (δόση 10 mg/kg) | Αριθμός φακελίσκων των 100 mg (δόση 20 mg/kg) | Αριθμός φακελίσκων των 500 mg (δόση 10 mg/kg) | Αριθμός φακελίσκων των 500 mg (δόση 20 mg/kg) |
|---------------------|---|---|---|---|
| 10                  | 1   | 2   | -   | -   |
| 20                  | 2   | 4   | -   | -   |
| 30                  | 3   | 6   | -   | -   |
| 40                  | 4   | 8   | -   | -   |
| 50                  | 5   | 10  | 1   | 2   |

#### **Τρόπος χορήγησης**

Για ασθενείς με PKU, η συνολική ημερήσια δόση λαμβάνεται μία φορά την ημέρα, την ίδια ώρα κάθε ημέρα, κατά προτίμηση το πρωί.

Για τους ασθενείς με ανεπάρκεια της ΒΗ4, η συνολική ημερήσια δόση διαιρείται σε 2 ή 3 δόσεις στη διάρκεια της ημέρας.

#### Χρήση σε ασθενείς σωματικού βάρους άνω των 20 kg

Βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε ποια δόση κόνεως Sapropterin Dipharma σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας.

#### *Sapropterin Dipharma 100 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα*

Για υψηλότερες δόσεις, ο γιατρός σας ενδέχεται επίσης να συνταγογραφήσει Sapropterin Dipharma 500 mg κόνη για πόσιμο διάλυμα.

### *Sapropterin Dipharma 500 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα*

Για την ακριβή δόση, ο γιατρός σας ενδέχεται επίσης να συνταγογραφήσει Sapropterin Dipharma 100 mg κόνι για πόσιμο διάλυμα.

Βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε πώς να χρησιμοποιήσετε το Sapropterin Dipharma 100 mg ή 500 mg κόνι για πόσιμο διάλυμα, ή αμφότερα τα φάρμακα για την προετοιμασία της δόσης σας.

Ανοίξτε τον(τους) φακελίσκο(ους) μόνο όταν είστε έτοιμοι να τον(ους) χρησιμοποιήσετε.

#### *Προετοιμασία του(των) φακελίσκου(ων)*

- Ανοίξτε τον(τους) φακελίσκο(ους) της κόνεως Sapropterin Dipharma για πόσιμο διάλυμα διπλώνοντας και σχίζοντας, ή κόβοντας στη διάτρητη γραμμή που βρίσκεται στην πάνω δεξιά γωνία του φακελίσκου.
- Αδειάστε το περιεχόμενο του(των) φακελίσκου(ων) σε 120 ml έως 240 ml νερού. Μετά τη διάλυση της κόνεως Sapropterin Dipharma στο νερό, το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο.

#### *Λήψη του φαρμάκου*

- Πιείτε το διάλυμα εντός 30 λεπτών.

#### *Παιδιά σωματικού βάρους έως και 20 kg*

Να χρησιμοποιείτε μόνο τους φακελίσκους των 100 mg για την προετοιμασία του Sapropterin Dipharma για παιδιά σωματικού βάρους έως και 20 kg.

Η δόση βασίζεται στο σωματικό βάρος. Αυτό θα αλλάξει καθώς αναπτύσσεται το παιδί σας. Ο γιατρός σας θα σας πει:

- τον αριθμό των φακελίσκων Sapropterin Dipharma 100 mg που απαιτούνται για μία δόση
- την ποσότητα νερού που απαιτείται για την ανάμειξη μίας δόσης του Sapropterin Dipharma
- την ποσότητα διαλύματος που θα χρειαστεί να δώσετε στο παιδί σας για τη συνταγογραφούμενη δόση

Το παιδί σας θα πρέπει να πει το διάλυμα μαζί με ένα γεύμα.

Δώστε στο παιδί σας τη συνταγογραφούμενη ποσότητα διαλύματος εντός 30 λεπτών μετά τη διάλυση. Εάν δεν μπορέσετε να δώσετε στο παιδί σας τη δόση εντός 30 λεπτών μετά τη διάλυση της κόνεως, θα χρειαστεί να παρασκευάσετε νέο διάλυμα, καθώς το αχρησιμοποίητο διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν παρέλθουν 30 λεπτά.

#### *Προμήθειες που απαιτούνται για την παρασκευή και χορήγηση της δόσης Sapropterin Dipharma του παιδιού σας*

- Ο αριθμός των φακελίσκων Sapropterin Dipharma 100 mg που απαιτούνται για μία δόση
- Ένα κύπελλο φαρμάκου με σημάνσεις διαβάθμισης στα 20, 40, 60 και 80 ml
- Ένα ποτήρι ή φλυτζάνι
- Μικρό κουτάλι ή καθαρό σκεύος για ανάδευση
- Σύριγγα για χορήγηση από του στόματος (διαβαθμισμένη σε διαιρέσεις του 1 ml) (σύριγγα 10 ml για τη χορήγηση όγκων  $\leq$  10 ml ή σύριγγα 20 ml για τη χορήγηση όγκων  $>$  10 ml)

Ζητήστε από τον γιατρό σας το κύπελλο φαρμάκου για τη διάλυση της κόνεως και τη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος των 10 ml ή των 20 ml εάν δεν έχετε αυτές τις προμήθειες.

#### *Βήματα για την προετοιμασία και τη λήψη της δόσης:*

- Τοποθετήστε τον συνταγογραφούμενο αριθμό φακελίσκων Sapropterin Dipharma 100 mg στο κύπελλο φαρμάκου. Ρίξτε την ποσότητα νερού μέσα στο κύπελλο φαρμάκου, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας (π.χ. ο γιατρός σας σάς είπε να χρησιμοποιήσετε 20 ml για τη διάλυση ενός φακελίσκου Sapropterin Dipharma). Ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι η ποσότητα υγρού ευθυγραμμίζεται με την ποσότητα που σας είπε ο γιατρός σας. Αναδεύστε με το μικρό κουτάλι

ή το καθαρό σκεύος μέχρι να διαλυθεί η κόνις. Μετά από τη διάλυση της κόνεως στο νερό, το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο.

- Εάν ο γιατρός σας σας είπε να χορηγήσετε μόνο ένα μέρος του διαλύματος, κατευθύνετε το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος μέσα στο κύπελλο φαρμάκου. Τραβήξτε αργά προς τα πίσω το έμβολο για να αναρροφήσετε την ποσότητα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
- Μεταφέρετε το διάλυμα ωθώντας το έμβολο αργά μέχρι όλο το διάλυμα στη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος να μεταφερθεί σε ένα ποτήρι ή φλυτζάνι για χορήγηση (π.χ. εάν ο γιατρός σας σας είπε να διαλύσετε δύο φακελίσκους Sapropterin Dipharma 100 mg σε 40 ml νερού και να χορηγήσετε 30 ml στο παιδί σας, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα των 20 ml για χορήγηση από του στόματος δύο φορές για να αναρροφήσετε 30 ml (π.χ. 20 ml + 10 ml) διαλύματος και να το μεταφέρετε σε ένα ποτήρι ή φλυτζάνι για χορήγηση). Χρησιμοποιήστε μια σύριγγα για χορήγηση από του στόματος των 10 ml για τη χορήγηση όγκων  $\leq 10$  ml ή μια σύριγγα για χορήγηση από του στόματος των 20 ml για τη χορήγηση όγκων  $>10$  ml.
- Εάν το βρέφος σας είναι πολύ μικρό για να πιει από ένα ποτήρι ή φλυτζάνι για χορήγηση, μπορείτε να χορηγήσετε το διάλυμα μέσω της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος. Αναρροφήστε τον συνταγογραφούμενο όγκο από το διάλυμα που παρασκευάστηκε στο κύπελλο φαρμάκου και τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος μέσα στο στόμα του βρέφους σας. Κατευθύνετε το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος προς το ένα ή το άλλο μάγουλο. Ωθήστε το έμβολο αργά, μια μικρή ποσότητα κάθε φορά, μέχρι να χορηγηθεί όλο το διάλυμα που βρίσκεται στη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος.
- Πετάξτε κάθε υπολειπόμενο διάλυμα. Αφαιρέστε το έμβολο από τον κύλινδρο της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος. Πλύνετε τα δύο μέρη της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος και το κύπελλο φαρμάκου με ζεστό νερό και αφήστε τα να στεγνώσουν με τον αέρα. Όταν η σύριγγα για χορήγηση από του στόματος στεγνώσει, επανατοποθετήστε το έμβολο μέσα στον κύλινδρο. Φυλάξτε τη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος και το κύπελλο φαρμάκου για την επόμενη χρήση.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sapropterin Dipharma από την κανονική**

Αν πάρετε περισσότερο Sapropterin Dipharma από αυτό που σας έχει συνταγογραφηθεί, μπορεί να εμφανίσετε παρενέργειες, στις οποίες θα μπορούσε να συμπεριλαμβάνεται ο πονοκέφαλος και η ζάλη. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sapropterin Dipharma από αυτήν που σας έχει συνταγογραφηθεί.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sapropterin Dipharma**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Sapropterin Dipharma**

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Sapropterin Dipharma χωρίς να το έχετε πρώτα συζητήσει με τον γιατρό σας καθώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα σας ενδέχεται να αυξηθούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Λίγες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων (όπως εξανθήματα του δέρματος και σοβαρές αντιδράσεις) έχουν αναφερθεί. Η συχνότητά τους δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εάν εμφανίσετε περιοχές με ερυθρότητα, κνησμό, ανύψωση (κνίδωση), καταρροή της μύτης, ταχυπαλμία ή αρρυθμία, οίδημα στη γλώσσα και τον φάρυγγά σας, φτάρνισμα, συριγμό, σοβαρή δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη, ενδέχεται να παρουσιάζετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο φάρμακο. Εάν παρατηρήσετε αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)  
Πονοκέφαλος και καταρροή της μύτης.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)  
Πονόλαιμος, ρινική συμφόρηση ή βουλωμένη μύτη, βήχας, διάρροια, έμετος, στομαχόπονος, υπερβολικά χαμηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης στις εξετάσεις αίματος, δυσπεψία και τάση για έμετο (ναυτία) (βλ. παράγραφο 2: «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)  
Γαστρίτιδα (φλεγμονή της εσωτερικής επένδυσης του στομάχου), οισοφαγίτιδα (φλεγμονή της εσωτερικής επένδυσης του οισοφάγου).

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Sapropterin Dipharma**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στον φακελίσκο και στο κουτί μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες αποθήκευσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Sapropterin Dipharma**

- Η δραστική ουσία είναι η διυδροχλωρική σαπροπτερίνη.  
*Sapropterin Dipharma 100 mg*: Κάθε φακελίσκος περιέχει 100 mg διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης ισοδύναμα με 77 mg σαπροπτερίνης.  
*Sapropterin Dipharma 500 mg*: Κάθε φακελίσκος περιέχει 500 mg διυδροχλωρικής σαπροπτερίνης ισοδύναμα με 384 mg σαπροπτερίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι η μαννιτόλη (E421), Κάλιο κιτρικό (E332), η σουκραλόζη (E955) και το ασκορβικό οξύ (E300). Βλέπε παράγραφο 2. «Το Sapropterin Dipharma περιέχει κάλιο».

### **Εμφάνιση του Sapropterin Dipharma και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Η κόνις για το πόσιμο διάλυμα είναι λευκή έως κιτρινωπή κόνις. Είναι συσκευασμένη σε φακελίσκους που περιέχουν 100 mg ή 500 mg διυδροχλωρικής σαπροτερίνης.

Κάθε κουτί περιέχει 30 φακελίσκους.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστής**

Depo-Pack S.r.l.  
Via Giovanni Morandi 28  
21047 Saronno (VA)  
Ιταλία

ή

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.