

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sapropterin Dipharma 100 mg lahustuvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks lahustuv tablett sisaldab 100 mg sapropteriindivesinikkloriidi (*sapropterini dihydrochloridum*), mis vastab 77 mg sapropteriinile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Lahustuv tablett.

Valge kuni kahvatuvalge ümmargune tablett (ligikaudu 10 mm x 3,65 mm), mille ühel küljel on pimetrukis „11” ja teisel küljel on poolitusjoon.

Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sapropterin Dipharma on näidustatud hüperfenüülalanineemia raviks fenüülketonuuriaga täiskasvanutel ning kõigis vanuserühmades lastel, kes teadaolevalt alluvad sellisele ravile (vt lõik 4.2).

Sapropterin Dipharma on näidustatud ka tetrahüdrobiopteriini puudulikkusega hüperfenüülalanineemia raviks täiskasvanutel ja kõigis vanuserühmades lastel, kes teadaolevalt alluvad sellisele ravile (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Sapropteriindivesinikkloriidiga ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemused fenüülketonuuria (*phenylketonuria*, PKU) ja tetrahüdrobiopteriini (*tetrahydrobiopterin*, BH4) puudulikkuse ravis.

Selle ravimi võtmise ajal tuleb aktiivselt piirata fenüülalaniini ja üldist valkude sisaldust dieedis, et tagada piisav kontroll fenüülalaniini sisalduse üle veres ja selle tasakaal toidus.

Kuna hüperfenüülalanineemia (*hyperphenylalaninaemia*, HPA) on kas PKU või BH4 puudulikkuse tõttu tekkinud krooniline seisund, on Sapropterin Dipharma mõeldud pikaajaliseks kasutamiseks, juhul kui patsiendi reageerimine ravile on tõestatud (vt lõik 5.1).

Annustamine

PKU

PKU-ga täiskasvanutel ja lastel on sapropteriindivesinikkloriidi algannus 10 mg/kg kehakaalu kohta üks kord ööpäevas. Arsti poolt määratud adekvaatse fenüülalaniini taseme saavutamiseks ja säilitamiseks kohandatakse annust tavaliselt vahemikus 5 ja 20 mg/kg/ööpäevas.

BH4 puudulikkus

BH4 puudulikkusega täiskasvanutel ja lastel on sapropteriindivesinikkloriidi algannus 2 kuni 5 mg/kg kehakaalu kohta kogu ööpäevase annusena. Annust võib kohandada kokku kuni annuseni 20 mg/kg

ööpäevas.

Sapropterin Dipharma on saadaval 100 mg tablettidena. Kehakaalul põhinev arvestuslik ööpäevane annus tuleb ümardada lähima 100-kordseni. Näiteks arvestuslik annus 401 kuni 450 mg tuleb ümardada alla kuni 400 mg-ni, mis vastab 4 tabletile. Arvestuslik annus 451 mg kuni 499 mg tuleb ümardada üles kuni 500 mg-ni, mis vastab 5 tabletile.

Annuse kohandamine

Sapropteriiniga ravi võib vähendada vere fenüülalaniinisaldust alla soovitud terapeutilise taseme. Soovitud terapeutilises vahemikus fenüülalaniinisalduse saavutamiseks ja säilitamiseks võib osutada vajalikuks sapropteriindivesinikkloriidi annuse kohandamine või toiduga saadava fenüülalaniini hulga korrigeerimine.

Vere fenüülalaniini- ja türosiinisaldust tuleb kontrollida, eriti lastel, üks kuni kaks nädalat pärast annuse igat kohandamist ning seejärel sageli monitoorida raviarsti juhendamisel.

Kui sapropteriindivesinikkloriidiga ravi ajal täheldatakse ebapiisavat kontrolli vere fenüülalaniinisalduse üle, tuleb enne sapropteriini annuse kohandamist kontrollida, kuidas patsient järgib määratud ravi ja dieeti.

Ravi tohib lõpetada ainult arsti järelevalve all. Vajalik võib olla patsiendi sagedasem jälgimine, kuna vere fenüülalaniinisaldus võib tõusta. Vere fenüülalaniinisalduse säilitamiseks soovitud terapeutilises vahemikus võib olla vajalik dieedi muutmine.

Ravivastuse kindlakstegemine

On väga oluline alustada ravi nii vara kui võimalik, et vältida vere fenüülalaniinisalduse pidevast suurenemisest tingitud neuroloogiliste häirete mittepöörduvaid kliinilisi ilminguid lastel ning kognitiivset defitsiiti ja psühhiaatrilisi häireid täiskasvanutel.

Ravivastust sellele ravimile mõeldakse vere fenüülalaniinisalduse languse alusel. Vere fenüülalaniinisaldust tuleb kontrollida enne sapropteriindivesinikkloriidi manustamist ja 1 nädal pärast soovitatava algannuse kasutamist. Kui fenüülalaniinisaldus ei ole piisavalt alanenud, võib annust igal nädalal suurendada kuni maksimaalselt 20 mg/kg-ni ööpäevas ning vere fenüülalaniinisaldust tuleb ühe kuu jooksul igal nädalal jälgida. Sellel perioodil peavad toiduga saadavad fenüülalaniini kogused olema konstantsed.

Rahuldava ravivastuse all mõeldakse vere fenüülalaniinisalduse ≥ 30 -protsendilist langust või sellise vere fenüülalaniinisalduse saavutamist, mille määras patsiendile tema raviarst. Patsiente, kes ühekuulise testimisperioodi jooksul ravile sellisel moel ei reageeri, tuleb lugeda ravile mitte-reageerivateks, neid patsiente ei tohi sapropteriindivesinikkloriidiga ravida ja sapropteriindivesinikkloriidi manustamine tuleb lõpetada.

Kui on kindlaks tehtud, et patsient reageerib sellele ravimile, võib ravivastusest lähtudes annust kohandada vahemikus 5 kuni 20 mg/kg ööpäevas.

Vere fenüülalaniini- ja türosiinisaldust soovitatakse kontrollida üks või kaks nädalat pärast iga annuse kohandamist ja seejärel raviarsti suuniste kohaselt sageli jälgida. Sapropteriindivesinikkloriidiga ravitud patsiendid peavad jätkama piiratud fenüülalaniinisaldusega dieeti ja neid tuleb regulaarselt kliiniliselt hinnata (vere fenüülalaniini- ja türosiinisalduse monitoorimine, dieet ja psühhomotoorne areng).

Patsientide erirühmad

Eakad

Sapropteriindivesinikkloriidi ohutus ja efektiivsus patsientidel vanuses üle 65 aasta ei ole tõestatud. Ravimi määramisel eakatele patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Neeru- või maksakahjustus

Saproteriindivesinikkloriidi ohutus ja efektiivsus neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel ei ole tõestatud. Ravimi määramisel nendele patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Lapsed

Annustamine on täiskasvanutel, lastel ja noorukitel ühesugune.

Manustamisviis

Suukaudne manustamine, enne kasutamist lahustada.

Sapropterin Dipharma tablette tuleb manustada koos toiduga, imendumise suurendamiseks.

PKU-ga patsientidel tuleb Sapropterin Dipharma't manustada ühekordse ööpäevase annusena, ning iga päev samal ajal, eelistatult hommikul.

BH4 puudulikkusega patsientidel tuleb jagada ööpäevane koguannus kaheks või kolmeks manustamiskorraks ning manustada ööpäeva jooksul.

Määratud arv tablette tuleb asetada veega täidetud tassi või klaasi ja segada kuni lahustumiseni.

Tablettide lahustumine võib võtta paar minutit. Tablettide lahustumise kiirendamiseks võib need purustada. Lahuses võivad olla näha väikesed osakesed, mis ei mõjuta ravimi toimet. Lahus tuleb ära juua 15...20 minuti jooksul.

Patsiendid kehakaaluga üle 20 kg

Määratud arv tablette tuleb asetada 120 kuni 240 ml veega täidetud tassi või klaasi ja segada kuni lahustumiseni.

Lapsed kehakaaluga kuni 20 kg

Sapropterin Dipharma pakend ei sisalda lastele kehakaaluga kuni 20 kg annustamiseks vajalikke mõõtevahendeid (s.t mõõtekork, mille skaalal on märgistatud 20, 40, 60 ja 80 ml; 10 ml ja 20 ml suusüstlad 1 ml jaotistega). Need vahendid tarnitakse kaasasündinud ainevahetushäiretega laste ravile spetsialiseerunud keskustesse, kus need väljastatakse patsientide hooldajatele.

Sõltuvalt annusest (mg/kg ööpäevas) tuleb lahustada vajalik arv tablette veekoguses, mis on toodud tabelites 1...4, kus manustatava lahuse kogus arvestatakse välja vastavalt määratud summaarsele ööpäevasele annusele. Annusteks 2, 5, 10 ja 20 mg/kg ööpäevas määratud arv tablette tuleb asetada veega täidetud mõõtekorki, mille skaalal on märgistatud 20, 40, 60 ja 80 ml; vee nõutavad kogused on toodud tabelites 1...4, ning segada kuni lahustumiseni.

Juhul, kui määratud ööpäevasest annusest lähtuvalt tuleb manustada ainult teatud osa valmissegatud lahusest, tuleb manustatav lahusekogus tõmmata suukaudsesse annustamissüstlasse. Seejärel saab lahuse panna ravimi manustamiseks teise tassi. Väikelaste puhul saab kasutada suusüstalt. Koguste kuni 10 ml manustamiseks tuleb kasutada 10 ml suusüstalt ja suuremate koguste kui 10 ml manustamiseks 20 ml suusüstalt.

Tabel 1. 2 mg/kg ööpäevas annustamistabel lastele kehakaaluga kuni 20 kg

Kehakaal (kg)	Koguannus (mg/ööpäevas)	Lahustatavate tablettide arv (ainult 100 mg tugevus)	Lahuse kogus (ml)	Manustatava lahuse kogus (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

*Näitab ööpäevast koguanust

Visake lahus ära, kui te seda 20 minuti jooksul ei kasuta.

Tabel 2. 5 mg/kg ööpäevast annustamistabel lastele kehakaaluga kuni 20 kg

Kehakaal (kg)	Koguanus (mg/ööpäevas)	Lahustatavate tablettide arv (ainult 100 mg tugevus)	Lahuse kogus (ml)	Manustatava lahuse kogus (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

*Näitab ööpäevast koguanust

Visake lahus ära, kui te seda 20 minuti jooksul ei kasuta.

Tabel 3. 10 mg/kg ööpäevast annustamistabel lastele kehakaaluga kuni 20 kg

Kehakaal (kg)	Koguanus (mg/ööpäevas)	Lahustatavate tablettide arv (ainult 100 mg tugevus)	Lahuse kogus (ml)	Manustatava lahuse kogus (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

*Näitab ööpäevast koguanust

Visake lahus ära, kui te seda 20 minuti jooksul ei kasuta.

Tabel 4. 20 mg/kg ööpäevast annustamistabel lastele kehakaaluga kuni 20 kg

Kehakaal (kg)	Koguanus (mg/ööpäevas)	Lahustatavate tablettide arv (ainult 100 mg tugevus)	Lahuse kogus (ml)	Manustatava lahuse kogus (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

*Näitab ööpäevast koguanust

Visake lahus ära, kui te seda 20 minuti jooksul ei kasuta.

Puhastamiseks tuleb suusüstla kolb silindrist välja tõmmata. Suusüstla mõlemad osad ning mõõtekork tuleb sooja veega puhtaks pesta ning õhu käes kuivatada. Kui suusüstal on kuiv, tuleb kolb silindrisse tagasi panna. Suusüstal ja mõõtekork tuleb järgmiseks kasutuskorras hoiule panna.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Dieedi järgimine

Sapropteriindivesinikkloriidiga ravitud patsiendid peavad jätkama piiratud fenüülalaniinisaldusega dieeti ja neid tuleb regulaarselt kliiniliselt hinnata (vere fenüülalaniini- ja türosiinisalduse monitoorimine, dieet ja psühhomotoorne areng).

Vere madal fenüülalaniini- ja türosiinisaldus

Püsiv või korduv fenüülalaniin-türosiin-dihüdrosü-L-fenüülalaniini (DOPA) metaboolse raja düsfunktsioon võib põhjustada häireid organismi valkude ja neurotransmitterite sünteesis. Imikutel on pikaajaliselt madalat vere fenüülalaniinisaldust seostatud neuroloogiliste arenguhäiretega. Sapropteriindivesinikkloriidi võtmise ajal tuleb aktiivselt piirata fenüülalaniini ja üldist valkude sisaldust dieedis, et tagada piisav kontroll vere fenüülalaniinisalduse üle ja selle tasakaal toidus.

Tervisehäired

Haiguste ajal on soovitatav konsulteerida arstiga, kuna vere fenüülalaniinisaldus võib suurened.

Krambid

Sapropteriindivesinikkloriidi määramisel patsientidele, keda ravitakse levodopaga, tuleb olla ettevaatlik. Levodopa ja sapropteriini koosmanustamisel BH4 puudulikkusega patsientidele on esinenud krampe, krampide süvenemist ning suurenenud erutuvust ja ärrituvust (vt lõik 4.5).

Ravi katkestamine

Ravi lõpetamisel võib tekkida nn tagasilöögi fenomen, kus vere fenüülalaniinisaldus tõuseb üle ravieelse taseme.

Naatriumisaldus

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuigi dihidrofolaaadi reduktaasi inhibiitorite (nt metotreksaadi, trimetoprimi) samaaegset manustamist ei ole uuritud, võivad sellised ravimid BH4 metabolismi häirida. Selliste ravimite ja sapropteriindivesinikkloriidi samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.

BH4 on lämmastikoksiidi süntetaasi kofaktor. Sapropteriindivesinikkloriidi samaaegsel manustamisel kõigi ravimitega, sh lokaalselt manustatavad, mis põhjustavad veresoonte laienemist lämmastikoksiidi (NO) metabolismi või toime mõjutamise teel (sh klassikalised NO doonorid (nt glütserüültrinitraat (GTN), isosorbiiddinitraat (ISDN), naatriumnitroprussiid (SNP), molsidomiin), fosfodiesteraasi tüüp 5 (PDE-5) inhibiitorid ja minoksidiil), tuleb olla ettevaatlik.

Ettevaatlik tuleb olla sapropteriindivesinikkloriidi määramisel patsientidele, kellele manustatakse samaaegselt levodopat. BH4 puudulikkusega patsientidele samaaegselt levodopa ja sapropteriini manustamisel on patsientidel esinenud krampe ja krampide süvenemist ning suurenenud erutuvust ja ärrituvust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Sapropteriindivesinikkloriidi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega sünnijärgsele arengule.

Emaj/või embrüo/loote haigusega seotud kättesaadavad riskiandmed emade fenüülketonuuriat uurivast koostöuuringust (ingl k *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) PKU-d põdevate naiste keskmise hulga raseduse ja elussünni kohta (300 kuni 1000) näitavad, et kontrollimatud fenüülketonuuria sisaldused üle 600 µmol/l seostuvad neuroloogiliste, kardiaalsete ja kasvuanomaaliatega ning näo düsmorfismi väga suure esinemissagedusega.

Emaj vere fenüülalaniinisaldust tuleb seetõttu rangelt kontrollida nii enne rasedust, kui selle ajal. Kui emaj vere fenüülalaniinisaldus enne rasedust ja selle ajal ei kontrollita, võib see olla kahjulik nii emajele kui lootele. Selles patsientide grupis on esmaavaliku raviks arsti järelevalve all teostatav toiduga saadava fenüülalaniini koguse piiramine nii enne rasedust kui raseduse ajal.

Saproteriinidivesinikkloriidi kasutamist tuleks kaaluda ainult juhul, kui range dieet vere fenüülalaniinisaldust piisavalt ei alanda. Ravimi määramisel rasedatele tuleb olla ettevaatlik.

Imetamine

Ei ole teada, kas saproteriin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Saproteriinidivesinikkloriidi ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Prekliinilistes uuringutes saproteriin ei avaldanud toimet isas- ja emasloomade viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Saproterin Dipharma ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimed tekkisid ligikaudu 35%-l 579 patsiendist vanuses 4 aastat ja vanemad, kes said kliinilistes uuringutes saproteriiniga saproteriinidivesinikkloriidi 5-20 mg/kg/ööpäevas. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks on peavalu ja nohu.

Edasises kliinilises uuringus tekkisid kõrvaltoimed ligikaudu 30%-l 27 lapsest vanuses alla 4 aasta, kes said saproteriinidivesinikkloriidi 10 või 20 mg/kg/ööpäevas. Saproteriinidivesinikkloriidiga kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on „aminohapete sisalduse langus“ (hüpfenüülalanineemia), oksendamise ja nohu.

Kõrvaltoimete koondtabel

Saproteriini kesketes kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus täheldati järgmisi kõrvaltoimeid.

Esinemissageduste kirjeldamisel kasutatakse edaspidi järgmisi mõisteid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: Ülitundlikkusreaktsioonid (sh rasked allergilised reaktsioonid) ja lööve

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: Hüpfenüülalanineemia

Närvisüsteemi häired

Väga sage: Peavalu

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga sage: Rinorröa

Sage: Valu neelus ja kurgus, ninakinnisus, köha

Seedetrakti häired

Sage: Kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia, iiveldus

Teadmata: Gastriit, ösofagiit

Lapsed

Lastel esinevate kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste sarnanesid põhiolemuselt täiskasvanutel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Pärast saproteriindivesinikkloriidi manustamist annuses, mis ületas maksimaalse annuse 20 mg/kg ööpäevas, on teatatud peavalu ja pearinglust. Üleannustamise ravi peab olema suunatud sümptomite leevendamisele. QT-intervalli lühenemist (-8,32 ms) täheldati ühe supratherapeutilise annusega 100 mg/kg (5 korda maksimaalne soovitatav annus) uuringus; seda tuleb arvesse võtta patsientide puhul, kellel on varasem QT-intervalli lühenemine (nt perekondliku lühenenud QT-intervalli sündroomiga patsiendid).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX07

Toimemehhanism

Hüperfenüülalanineemiat (HPA) diagnoositakse kui vere fenüülalaniinisalduse ebaharilikku suurenemist ning tavaliselt põhjustavad seda ensüümi fenüülalaniini hüdroksülaasi (fenüülketonuuria korral) või 6R-tetrahydrobiopterini (6R-BH4) biosünteesi või regenereerumisega (BH4 puudulikkuse korral) seotud ensüümide autosoomsed retsessiivsed mutatsioonid geenide kodeerimisel. BH4 puudulikkus on häirete grupp, mille põhjustajateks on mutatsioonid või deletsioonid geenides, mis kodeerivad ühte viiest BH4 biosünteesi või ümbertöötlemisega seotud ensüümist. Mõlemal juhul ei ole võimalik fenüülalaniini efektiivselt aminohappeks türosiiniks transformeerida ja see viib fenüülalaniinisalduse suurenemisele vereplasmas.

Saproteriin on loodusliku 6R-BH4 sünteetiline analoog, mis on hüdroksülaaside kofaktoriks fenüülalaniini, türosiini ja trüptofaani puhul.

BH4 vastusega PKU-ga patsientidel soovitakse saproteriindivesinikkloriidi manustamisega suurendada defektse fenüülalaniini hüdroksülaasi aktiivsust ja seeläbi suurendada või taastada fenüülalaniini oksüdatiivset metabolismi, mis oleks küllaldane vere fenüülalaniinisalduse vähendamiseks või säilitamiseks, fenüülalaniini edasise akumulatsiooni ärahoidmiseks või vähendamiseks ja toiduga saadava fenüülalaniini suhtes tolerantsuse suurendamiseks. BH4

puudulikkusega patsientidel soovatakse sapropteriindivesinikkloriidi manustamisega asendada BH4 mitteküllaldast taset ja seeläbi taastada fenüülalaniini hüdroksülaadi aktiivsust.

Kliiniline efektiivsus

Sapropteriini III faasi kliiniline arendusprogramm sisaldas 2 randomiseeritud ja platseebokontrolliga uuringut PKU-ga patsientidel. Nende uuringute tulemused näitavad sapropteriini efektiivsust vere fenüülalaniinisalduse langetamisel ja toiduga saadava fenüülalaniini suhtes tolerantsuse suurendamisel.

88-l patsiendil, kelle PKU ei olnud hästi kontrollitud ja kelle veres tuvastati sõeluuringul suurenenud fenüülalaniinisaldus, vähendas sapropteriindivesinikkloriid annuses 10 mg/kg ööpäevas vere fenüülalaniinisaldust võrreldes platseeboga märkimisväärselt. Algtasemel oli vere fenüülalaniinisaldus sapropteriini grupis ja platseebogrupis sarnane: vere fenüülalaniinisalduse algtasemed \pm keskmised standardhälbed (SD) olid vastavalt $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ ja $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. Pärast 6-nädalast uuringuperioodi oli vere fenüülalaniinisalduse keskmine langus \pm SD võrreldes algtasemega $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ sapropteriiniga ravitud grupis ($n=41$), võrreldes suurenemisega $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ võrra platseebogrupis ($n=47$) ($p < 0,001$). 41,9% (13/31) sapropteriiniga ravitud patsientidest ja 13,2% (5/38) platseeboga ravitud patsientidest, kelle vere fenüülalaniinisaldus oli algtasemel $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, langes vere fenüülalaniinisaldus 6-nädalase uuringuperioodi lõpuks tasemele $< 600 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,012$).

Eraldiseisvas 10-nädalases platseebokontrolliga uuringus randomiseeriti 45 PKU-ga patsienti, kelle vere fenüülalaniinisaldust kontrolliti piiratud hulgal fenüülalaniini sisaldava stabiilse dieedi abil (vere fenüülalaniini tase uuringusse arvamisel $\leq 480 \mu\text{mol/l}$), vahekorras 3:1 saama kas sapropteriindivesinikkloriidi annuses 20 mg/kg/ööpäevas ($n=33$) või platseebot ($n=12$). Pärast 3-nädalast ravi sapropteriindivesinikkloriidiga annuses 20 mg/kg/ööpäevas vähenes vere fenüülalaniinisaldus märkimisväärselt; vere fenüülalaniinisalduse keskmine langus \pm SD võrreldes algtasemega oli selles grupis $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Pärast 3 nädalat jätkasid nii sapropteriini-grupi kui platseebogrupi patsiendid piiratud fenüülalaniinisaldusega dieeti ja toiduga manustatava fenüülalaniini kogust suurendati või vähendati, kasutades standardseid fenüülalaniini lisandeid, et säilitada plasma fenüülalaniinisaldust $< 360 \mu\text{mol/l}$. Tolerantsus toiduga saadava fenüülalaniini suhtes sapropteriini-grupis erines märkimisväärselt võrreldes platseebogrupiga. Toiduga saadava fenüülalaniini tolerantsuse keskmine suurenemine \pm SD oli $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/ööpäevas}$ grupis, kus patsientidele manustati sapropteriindivesinikkloriidi annuses 20 mg/kg/ööpäevas, võrreldes platseebogrupiga, kus vastav näitaja oli $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/ööpäevas}$ ($p=0,006$). Sapropteriini-grupis oli toiduga saadava fenüülalaniini üldine tolerantsus \pm SD sapropteriindivesinikkloriidi manustamise ajal annuses 20 mg/kg/ööpäevas $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/ööpäevas}$ võrreldes $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/ööpäevas}$, mida täheldati enne ravi.

Lapsed

Sapropteriini ohutust, efektiivsust ja populatsiooni farmakokineetikat uuriti kahes avatud uuringus lastel vanuses < 7 aastat.

Esimene uuring oli mitmekeskuseline, avatud, randomiseeritud, kontrollrühmaga uuring lastel vanuses < 4 aastat, kellel oli kinnitatud PKU diagnoos.

56 PKU-ga last vanuses kuni 4 aastat randomiseeriti suhtes 1:1 saama koos fenüülalaniini piirava dieediga sapropteriini 10 mg/kg/ööpäevas ($n = 27$) või lihtsalt jääma 26 nädalat kestva uuringuperioodi vältel fenüülalaniini piiravale dieedile ($n = 29$).

Kõigi patsientide vere fenüülalaniini sisaldust plaaniti 26-nädalase uuringuperioodi jooksul säilitada toidu monitoorimisega vahemikus $120\text{...}360 \mu\text{mol/l}$ (määratletuna kui ≥ 120 kuni $< 360 \mu\text{mol/l}$). Juhul kui ligikaudu 4 nädala möödumisel ei olnud patsiendi fenüülalaniini taluvusvõime võrreldes uuringueelsete näitajatega $> 20\%$ tõusnud, suurendati sapropteriini annust korraga annuseni 20 mg/kg/ööpäevas.

Selle uuringu tulemused näitasid, et igapäevane sapropteriini manustamine annuses 10 või 20 mg/kg ööpäevas koos fenüülalaniini piirava dieediga andis statistiliselt oluliselt paremaid tulemusi toiduga saadava fenüülalaniini taluvuse suurenemises kui ainoüksi fenüülalaniini piirav dieet; kusjuures fenüülalaniini sisaldus jäi sel ajal samuti sihtvahemikku (≥ 120 kuni < 360 $\mu\text{mol/l}$).

Kohandatud keskmine toiduga saadava fenüülalaniini taluvus sapropteriini koos fenüülalaniini piirava dieediga kasutanud rühmas oli 80,6 mg/kg ööpäevas, mis oli statistiliselt märkimisväärselt suurem ($p < 0,001$) kui kohandatud keskmine toiduga saadava fenüülalaniini taluvus ainult fenüülalaniini piirava dieedi rühmas (50,1 mg/kg ööpäevas). Kliinilise uuringu jätkuperioodil jäi sapropteriini koos fenüülalaniini piirava dieediga kasutanud patsientidel toiduga saadava fenüülalaniini taluvus samaks, ravist saadav kasu püsis 3,5 aasta jooksul.

Teine uuring oli mitmekeskuseline, kontrollrühmata avatud uuring sapropteriiniga 20 mg/kg ööpäevas ohutuse ja neurokognitiivsele funktsioonile avalduva toime hindamiseks selle kasutamisel koos fenüülalaniini piirava dieediga fenüülketonuuriaga lastel, kes olid uuringusse kaasamisel alla 7 aasta vanused.

Uuringu 1. osas (4 nädalat) hinnati patsientide ravivastust sapropteriinile; uuringu 2. osas (kuni 7 aastat kestnud järelkontroll) hinnati neurokognitiivset funktsiooni vanusele vastavate mõõtmisvahenditega ja jälgiti pikaajalist ohutust patsientidel, kellel tekkis sapropteriinile ravivastus. Olemasoleva halvenenud neurokognitiivse funktsiooniga ($\text{IQ} < 80$) patsiendid jäeti uuringust välja. 1. ossa kaasati 93 patsienti ja 2. ossa 65 patsienti, kellest 49 (75%) patsienti osales uuringus lõpuni, neist 27 (42%) patsiendi kohta saadi 7. aastal koguskaala IQ (FSIQ) andmed.

Kõigil vanuserühmadel püsis kõigis ajapunktides dieedi piiramise keskmine indeks 133 $\mu\text{mol/l}$ kuni 375 $\mu\text{mol/l}$ vere fenüülalaniini sisalduse järgi. Ravieelne keskmine Bayley-III skoor (102, SD = 9,1, n = 27), WPPSI-III skoor (101, SD = 11, n = 34) ja WISC-IV skoor (113, SD = 9,8, n = 4) olid normi piiresse jääva populatsiooni keskmises vahemikus.

62 patsiendil, kellele tehti vähemalt kaks FSIQ hindamist, oli keskmiselt 2-aastase perioodi jooksul toimunud keskmise muutuse 95% usaldusvahemiku alampiir -1,6 punkti kliiniliselt eeldatava varieerumisega ± 5 punkti. Sapropteriini pikaajalisel kaasamisel alla 7 aasta vanustel lastel täiendavaid kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Piiratud hulk uuringuid on läbi viidud BH4 puudulikkusega alla 4-aastastel lastel, kasutades sama toimeaine (sapropteriini) teist ravimvormi või registreerimata BH4 ravimit.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Sapropteriin imendub pärast lahustuva tableti suukaudset manustamist ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse tühja kõhu korral 3 kuni 4 tunni jooksul. Toit mõjutab sapropteriini imendumise kiirust ja ulatust. Sapropteriini imendumine on parem pärast kõrge rasva- ja kalorisaldusega toidukorda võrreldes tühja kõhuga ning selle tulemusel saavutatakse keskmiselt 40-85% kõrgem maksimaalne plasmakontsentratsioon 4 kuni 5 tunni jooksul pärast manustamist.

Absoluutne biosaadavus või biosaadavus inimestel pärast suukaudset manustamist ei ole teada.

Jaotumine

Mittekliinilistes uuringutes hinnati biopteriini üldisi ja vähenenud kontsentratsioone ning selle alusel võis väita, et sapropteriin jaotus peamiselt neerudesse, neerupealistesse ja maksa. Pärast radioaktiivse märgisega sapropteriini intravenooset manustamist rottidele leiti, et radioaktiivne ühend jaotus ka loodetesse. Pärast ravimi intravenooset manustamist näidati rottidel biopteriini eritumist rinnapiima. Pärast sapropteriindivesinikkloriidi suukaudset manustamist rottidele annuses 10 mg/kg biopteriini üldise kontsentratsiooni suurenemist loodetes ega rinnapiimas ei täheldatud.

Biotransformatsioon

Saproteriindivesinikkloriid metaboliseeritakse peamiselt maksas dihidrobiopteriiniks ja biopteriiniks. Kuna saproteriindivesinikkloriid on loodusliku 6R-BH4 sünteetiline analoog, on mõistlik eeldada, et see allub samasugusele metabolismile, sh 6R-BH4 regeneratsioonile.

Eritumine

Rottidel eritus saproteriindivesinikkloriid pärast intravenooset manustamist peamiselt uriiniga. Pärast suukaudset manustamist eritub see peamiselt roojaga ja väike kogus eritub ka uriiniga.

Populatsiooni farmakokineetika

Saproteriiniga läbiviidud populatsiooni farmakokineetika analüüs, kus osalesid patsiendid vanuses sünnist kuni 49. aastani, näitas, et ainuke märkimisväärselt kliirensit või jaotusruumala mõjutav ühisnäitaja on kehakaal.

Ravimite koostoimed

In vitro uuringud

Saproteriin ei inhibeerinud *in vitro* CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4/5 ega indutseerinud CYP1A2, 2B6 või 3A4/5.

In vitro uuringu kohaselt võib terapeutilistes annustes saproteriindivesinikkloriid p-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsuse valku (BCRP) sooles pärssida. BCRP pärssimiseks on sooles vaja kõrgemat saproteriini kontsentratsiooni kui P-gp pärssimiseks, kuna sooles on pärssimisvõime BCRP puhul (IC₅₀=267 µM) väiksem kui P-gp puhul (IC₅₀=158 µM).

In vivo uuringud

Tervete uuringus osalejate puhul ei avaldanud saproteriini ühekordse maksimaalse terapeutilise annuse 20 mg/kg manustamine mõju samaaegselt manustatud digoksiini (P-gp substraat) ühekordse annuse farmakokineetikale. *In vitro* ja *in vivo* uuringute tulemused näitavad, et tõenäoliselt ei suurenda saproteriini koosmanustamine BCRP substraadiks olevate ravimite süsteemset kokkupuudet.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse (KNS-i, hingamis- ja kardiovaskulaarsüsteemi ning kuse-suguelundkonna) ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Pärast saproteriindivesinikkloriidi korduvat suukaudset manustamist maksimaalsetes inimestele soovitatavates või veidi suuremates annustes täheldati rottidel neerude morfoloogia mikroskoopilise muutuste (kogumistorukeste basofiilia) esinemissageduse suurenemist.

Leiti, et saproteriin on bakterirakkudes kergelt mutageenne ning hiina hamstri kopsu ja munasarja rakkudes täheldati kromosoomide struktuurilise aberratsiooni suurenemist. Samas ei ole saproteriin genotoksilist toimet näidanud *in vitro* testides inimese lümfotsüütidel ning samuti *in vivo* hiire mikrotoomade testis.

Hiirtel teostatud suukaudses kartsinogeensuse uuringus ei täheldatud tumorigeenet aktiivsust, kui ravimit manustati annuses kuni 250 mg/kg/ööpäevas (12,5- kuni 50-kordsed inimeste raviv kasutatavad annused).

Oksendamist täheldati nii farmakoloogilise ohutuse kui kroonilise toksilisuse uuringutes. Oksendamist seostati saproteriini sisaldava lahuse pH-ga.

Rottidel ja küülikutel ei leitud kindlaid tõendeid teratogeense aktiivsuse kohta annustes, mis ületasid

soovitavat inimestel kasutatavat kehapindalal põhinevat annust ligikaudu 3 ja 10 korda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Krospovidoon tüüp A
Kopovidoon K 28
Askorbiinhape (E300)
Naatriumstearüülfumaraat
Riboflaviin (E101)
Veevaba kolloidne ränidioksiid (E551)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrge tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel lapsekindla keeratava korgiga, sisaldab desikantikuivatusainet (räniga).

Pudel sisaldab 30 või 120 lahustuvat tabletti. Karbis on 1 pudel.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Käsitlemine

Kasutusjuhised vt lõik 4.2.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1620/001

EU/1/21/1620/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16/02/2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sapropterin Dipharma 100 mg suukaudse lahuse pulber
Sapropterin Dipharma 500 mg suukaudse lahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Sapropterin Dipharma 100 mg suukaudse lahuse pulber

Üks kotike sisaldab 100 mg saproteriindivesinikkloriidi (*sapropterini dihydrochloridum*), mis vastab 77 mg sapropteriinile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks kotike sisaldab 0,3 mmol (11,7 mg) kaaliumi.

Sapropterin Dipharma 500 mg suukaudse lahuse pulber

Üks kotike sisaldab 500 mg saproteriindivesinikkloriidi (*sapropterini dihydrochloridum*), mis vastab 384 mg sapropteriinile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks kotike sisaldab 1,6 mmol (62,6 mg) kaaliumi kotikese kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse lahuse pulber.

Valkjas kuni kollakas pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sapropterin Dipharma on näidustatud hüperfenüülalanineemia raviks fenüülketonuuriaga täiskasvanutel ning kõigis vanuserühmades lastel, kes teadaolevalt alluvad sellisele ravile (vt lõik 4.2).

Sapropterin Dipharma on näidustatud ka tetrahüdrobiopteriini puudulikkusega hüperfenüülalanineemia raviks täiskasvanutel ja kõigis vanuserühmades lastel, kes teadaolevalt alluvad sellisele ravile (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Saproteriindivesinikkloriidiga ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemused fenüülketonuuria (*phenylketonuria*, PKU) ja tetrahüdrobiopteriini (*tetrahydrobiopterin*, BH4) puudulikkuse ravis.

Selle ravimi võtmise ajal tuleb aktiivselt piirata fenüülalaniini ja üldist valkude sisaldust dieedis, et tagada piisav kontroll fenüülalaniini sisalduse üle veres selle tasakaal toidus.

Kuna hüperfenüülalanineemia (*hyperphenylalaninaemia*, HPA) on kas PKU või BH4 puudulikkuse tõttu tekkinud krooniline seisund, on Sapropterin Dipharma mõeldud pikaajaliseks kasutamiseks, juhul kui patsiendi reageerimine ravile on tõestatud (vt lõik 5.1).

Annustamine

PKU

PKU-ga täiskasvanutel ja lastel on saproteriindivesinikkloriidi algannus 10 mg/kg kehakaalu kohta üks kord ööpäevas. Arsti poolt määratud adekvaatse fenüülalaniini taseme saavutamiseks ja säilitamiseks kohandatakse annust tavaliselt vahemikus 5 ja 20 mg/kg/ööpäevas.

BH4 puudulikkus

BH4 puudulikkusega täiskasvanutel ja lastel on saproteriindivesinikkloriidi algannus 2 kuni 5 mg/kg kehakaalu kohta kogu ööpäevase annusena. Annust võib kohandada kokku kuni annuseni 20 mg/kg ööpäevas.

Üle 20 kg kehakaaluga patsientide puhul tuleks arvestuslik kehakaalul põhinev ööpäevane annus ümardada lähima 100 mg kordseni.

Annuse kohandamine

Saproteriiniga võib vähendada vere fenüülalaniinisaldust alla soovitud terapeutilise taseme. Soovitud terapeutilises vahemikus fenüülalaniinisalduse saavutamiseks ja säilitamiseks võib osutada vajalikuks saproteriindivesinikkloriidi annuse kohandamine või toiduga saadava fenüülalaniini hulga korrigeerimine.

Vere fenüülalaniini- ja türosiinisaldust tuleb kontrollida, eriti lastel, üks kuni kaks nädalat pärast annuse igat kohandamist ning seejärel sageli monitoorida raviarsti juhendamisel.

Kui saproteriindivesinikkloriidiga ravi ajal täheldatakse ebapiisavat kontrolli vere fenüülalaniinisalduse üle, tuleb enne saproteriini annuse kohandamist kontrollida, kuidas patsient järgib määratud ravi ja dieeti.

Ravi tohib lõpetada ainult arsti järelevalve all. Vajalik võib olla patsiendi sagedasem jälgimine, kuna vere fenüülalaniinisaldus võib tõusta. Vere fenüülalaniinisalduse säilitamiseks soovitud terapeutilises vahemikus võib olla vajalik dieedi muutmine.

Ravivastuse kindlakstegemine

On väga oluline alustada ravi nii vara kui võimalik, et vältida vere fenüülalaniinisalduse pidevast suurenemisest tingitud neuroloogiliste häirete mittepöörduvaid kliinilisi ilminguid lastel ning kognitiivset defitsiiti ja psühhiaatrilisi häireid täiskasvanutel.

Ravivastust sellele ravimile mõõdetakse vere fenüülalaniinisalduse languse alusel. Vere fenüülalaniinisaldust tuleb kontrollida enne saproteriindivesinikkloriidi manustamist ja 1 nädal pärast soovitatava algannuse kasutamist. Kui fenüülalaniinisaldus ei ole piisavalt alanenud, võib annust igal nädalal suurendada kuni maksimaalselt 20 mg/kg-ni ööpäevas ning vere fenüülalaniinisaldust tuleb ühe kuu jooksul igal nädalal jälgida. Sellel perioodil peavad toiduga saadavad fenüülalaniini kogused olema konstantsed.

Rahuldava ravivastuse all mõeldakse vere fenüülalaniinisalduse ≥ 30 -protsendilist langust või sellise vere fenüülalaniinisalduse saavutamist, mille määras patsiendile tema raviarst. Patsiente, kes ühekuulise testimisperioodi jooksul ravile sellisel moel ei reageeri, tuleb lugeda ravile mitte-reageerivateks, neid patsiente ei tohi saproteriindivesinikkloriidiga ravida ja saproteriindivesinikkloriidi manustamine tuleb lõpetada.

Kui on kindlaks tehtud, et patsient reageerib sellele ravimile, võib ravivastusest lähtudes annust kohandada vahemikus 5 kuni 20 mg/kg/ööpäevas.

Vere fenüülalaniini- ja türosiinisaldust soovitatakse kontrollida üks või kaks nädalat pärast iga annuse kohandamist ja seejärel raviarsti suuniste kohaselt sageli jälgida. Saproteriindivesinikkloriidiga ravitud patsiendid peavad jätkama piiratud fenüülalaniinisaldusega

dieeti ja neid tuleb regulaarselt kliiniliselt hinnata (vere fenüülalaniini- ja türosiinisalduse monitoorimine, dieet ja psühhomotoorne areng).

Patsientide erirühmad

Eakad

Saproteriindivesinikkloriidi ohutus ja efektiivsus patsientidel vanuses üle 65 aasta ei ole tõestatud. Ravimi määramisel nendele patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Neeru- või maksakahjustus

Saproteriindivesinikkloriidi turvalisus ja efektiivsus neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel ei ole tõestatud. Ravimi määramisel sellistele patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Lapsed

Annustamine on täiskasvanutel, lastel ja noorukitel ühesugune.

Manustamisviis

Suukaudne manustamine, enne kasutamist lahustada.

Sapropterin Dipharma tuleb imendumise suurendamiseks manustada koos toiduga.

PKU-ga patsientidel tuleb Sapropterin Dipharma't manustada ühekordse ööpäevase annusena, ning iga päev samal ajal, eelistatult hommikul.

BH4 puudulikkusega patsientidel tuleb jagada ööpäevane koguannus kaheks või kolmeks manustamiskorraks ning manustada ööpäeva jooksul.

Lahus tuleb sisse võtta 30 minuti jooksul pärast pulbri lahustumist. Kasutamata lahus tuleb manustamise järel ära visata.

Patsiendid kehakaaluga üle 20 kg

Kotikes(t)e sisu tuleb asetada 120 kuni 240 ml vette ja segada kuni lahustumiseni.

Lapsed kehakaaluga kuni 20 kg (kasutada ainult ühte või rohkemat 100 mg pulbri kotikest)

Sapropterin Dipharma pakend ei sisalda lastele kehakaaluga kuni 20 kg annustamiseks vajalikke mõõtevahendeid (s.t mõõtekork, mille skaalal on märgistatud 20, 40, 60 ja 80 ml; 10 ml ja 20 ml suusüstlad 1 ml jaotistega). Need vahendid tarnitakse kaasasündinud ainevahetushäiretega laste ravile spetsialiseerunud keskustesse, kus need väljastatakse patsientide hooldajatele.

Vajalik hulk 100 mg kotikesi tuleb lahustada veekoguses, mis on toodud tabelites 1-4 vastavalt määratud ööpäevasele koguannusele.

Juhul, kui määratud ööpäevasest annusest lähtuvalt tuleb manustada ainult teatud osa valmissegatud lahusest, tuleb manustatav lahusekogus tõmmata suukaudsesse annustamissüstlasse. Seejärel saab lahuse panna ravimi manustamiseks teise tassi. Väikelaste puhul saab kasutada suusüstalt. Koguste kuni 10 ml manustamiseks tuleb kasutada 10 ml suusüstalt ja suuremate koguste kui 10 ml manustamiseks 20 ml suusüstalt.

Tabel 1: 2 mg/kg ööpäevas annustamistabel lastele kehakaaluga kuni 20 kg

Kehakaal (kg)	Koguannus (mg/ööpäevas)	Lahustatavate kotikeste arv (ainult 100 mg tugevus)	Lahuse kogus (ml)	Manustatava lahuse kogus (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

*Näitab ööpäevast koguanust

Visake lahus ära, kui te seda 30 minuti jooksul ei kasuta.

Tabel 2: 5 mg/kg ööpäevas annustamistabel lastele kehakaaluga kuni 20 kg

Kehakaal (kg)	Koguanus (mg/ööpäevas)	Lahustatavate kotikeste arv (ainult 100 mg tugevus)	Lahuse kogus (ml)	Manustatava lahuse kogus (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

*Näitab ööpäevast koguanust

Visake lahus ära, kui te seda 30 minuti jooksul ei kasuta.

Tabel 3: 10 mg/kg ööpäevas annustamistabel lastele kehakaaluga kuni 20 kg

Kehakaal (kg)	Koguanus (mg/ööpäevas)	Lahustatavate kotikeste arv (ainult 100 mg tugevus)	Lahuse kogus (ml)	Manustatava lahuse kogus (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

*Näitab ööpäevast koguanust

Visake lahus ära, kui te seda 30 minuti jooksul ei kasuta.

Tabel 4: 20 mg/kg ööpäevas annustamistabel lastele kehakaaluga kuni 20 kg

Kehakaal (kg)	Koguanus (mg/ööpäevas)	Lahustatavate kotikeste arv (ainult 100 mg tugevus)	Lahuse kogus (ml)	Manustatava lahuse kogus (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

*Näitab ööpäevast koguanust

Visake lahus ära, kui te seda 30 minuti jooksul ei kasuta.

Puhastamiseks tuleb suusüstla kolb silindrist välja tõmmata. Suusüstla mõlemad osad ning mõõtekork tuleb sooja veega puhtaks pesta ning õhu käes kuivatada. Kui suusüstal on kuiv, tuleb kolb silindrisse tagasi panna. Suusüstal ja mõõtekork tuleb järgmiseks kasutuskorraks hoiule panna.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Dieedi järgimine

Saproteriindivesinikkloriidiga ravitud patsiendid peavad jätkama piiratud fenüülalaniinisaldusega dieeti ja neid tuleb regulaarselt kliiniliselt hinnata (vere fenüülalaniini- ja türosiinisalduse monitoorimine, dieet ja psühhomotoorne areng).

Vere madal fenüülalaniini- ja türosiinisaldus

Püsiv või korduv fenüülalaniin-türosiin-dihüdrosü-L-fenüülalaniini (DOPA) metaboolse raja düsfunktsioon võib põhjustada häireid organismi valkude ja neurotransmitterite sünteesis. Imikutel on pikaajaliselt madalat vere fenüülalaniinisaldust seostatud neuroloogiliste arenguhäiretega. Saproteriindivesinikkloriidi võtmise ajal tuleb aktiivselt piirata fenüülalaniini ja üldist valkude sisaldust dieedis, et tagada piisav kontroll vere fenüülalaniinisalduse üle ja selle tasakaal toidus.

Tervisehäired

Haiguste ajal on soovitatav konsulteerida arstiga, kuna vere fenüülalaniinisaldus võib suurened.

Krambid

Saproteriindivesinikkloriidi määramisel patsientidele, keda ravitakse levodopaga, tuleb olla ettevaatlik. Levodopa ja saproteriini koosmanustamisel BH4 puudulikkusega patsientidele on esinenud krampe, krampide süvenemist ning suurenenud erutuvust ja ärrituvust (vt lõik 4.5).

Ravi katkestamine

Ravi lõpetamisel võib tekkida nn tagasilöögi fenomen, kus vere fenüülalaniinisaldus tõuseb üle ravieelse taseme.

Kaaliumisisaldus

Sapropterin Dipharma 100 mg suukaudse lahuse pulber

See meditsiiniline toode sisaldab 0,3 mmol (või 11,7 mg) kaaliumi kotikese kohta. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

Sapropterin Dipharma 500 mg suukaudse lahuse pulber

See meditsiiniline toode sisaldab 1,6 mmol (või 62,6 mg) kaaliumi kotikese kohta. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuigi dihüdrofolaadi reduktaasi inhibiitorite (nt metotreksaadi, trimetoprimi) samaaegset manustamist ei ole uuritud, võivad sellised ravimid BH4 metabolismi häirida. Selliste ravimite ja saproteriindivesinikkloriidi samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik. BH4 on lämmastikoksiidi süntetaasi kofaktor. Saproteriindivesinikkloriidi samaaegsel manustamisel kõigi ravimitega, sh lokaalselt manustatavad, mis põhjustavad veresoonte laienemist lämmastikoksiidi (NO) metabolismi või toime mõjutamise teel (sh klassikalised NO doonorid (nt glütserüültrinitraat (GTN), isosorbiiddinitraat (ISDN), naatriumnitroprussiid (SNP), molsidomiin), fosfodiesteraasi tüüp 5 (PDE-5) inhibiitorid ja minoksidiil), tuleb olla ettevaatlik.

Ettevaatlik tuleb olla saproteriindivesinikkloriidi määramisel patsientidele, kellele manustatakse samaaegselt levodopat. BH4 puudulikkusega patsientidele samaaegselt levodopa ja saproteriini

manustamisel on patsientidel esinenud krampe ja krampide süvenemist ning suurenenud erutuvust ja ärrituvust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Saproteriindivesnikloriidi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsesest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega sünnijärgsele arengule.

Emajärgse embrüo/loote haigusega seotud kättesaadavad riskiandmed emade fenüülketonuuriat uurivast koostööuuringust (ingl k *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) PKU-d põdevate naiste keskmise hulga raseduse ja elussünni kohta (300 kuni 1000) näitavad, et kontrollimatud fenüülketonuuria sisaldused üle 600 µmol/l seostuvad neuroloogiliste, kardiaalsete ja kasvuanomaaliatega ning näo düsmorfismi väga suure esinemissagedusega.

Emajärgse vere fenüülalaniinisaldust tuleb seetõttu rangelt kontrollida nii enne rasedust, kui selle ajal. Kui emajärgse vere fenüülalaniinisaldus enne rasedust ja selle ajal ei kontrollita, võib see olla kahjulik nii emale kui lootele. Selles patsientide grupis on esmavaliku raviks arsti järelevalve all teostatav toiduga saadava fenüülalaniini koguse piiramine nii enne rasedust kui raseduse ajal.

Saproteriindivesnikloriidi kasutamist tuleks kaaluda ainult juhul, kui range dieet vere fenüülalaniinisaldust piisavalt ei alanda. Ravimi määramisel rasedatele tuleb olla ettevaatlik.

Imetamine

Ei ole teada, kas saproteriin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Saproteriindivesnikloriidi ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Prekliinilistes uuringutes saproteriin ei avaldanud toimet isas- ja emasloomade viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sapropterin Dipharma ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimed tekkisid ligikaudu 35%-l 579 patsiendist vanuses 4 aastat ja vanemad, kes said kliinilistes uuringutes saproteriiniga saproteriindivesnikloriidi 5...20 mg/kg/ööpäevas. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks on peavalu ja nohu.

Edasises kliinilises uuringus tekkisid kõrvaltoimed ligikaudu 30%-l 27 lapsest vanuses alla 4 aasta, kes said saproteriindivesnikloriidi 10 või 20 mg/kg/ööpäevas. Saproteriindivesnikloriidiga kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks on „aminohapete sisalduse langus“ (hüpfenüülalanineemia), oksendamine ja nohu.

Kõrvaltoimete koondtabel

Saproteriini kesksetes kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus täheldati järgmisi kõrvaltoimeid.

Esinemissageduste kirjeldamisel kasutatakse edaspidi järgmisi mõisteid.

Väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: Ülitundlikkusreaktsioonid (sh rasked allergilised reaktsioonid) ja lööve

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: Hüpofenüülalanineemia

Närvisüsteemi häired

Väga sage: Peavalu

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga sage: Rinorröa

Sage: Valu neelus ja kurgus, ninakinnisus, köha

Seedetrakti häired

Sage: Kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia, iiveldus

Teadmata: Gastriit, ösofagiit

Lapsed

Lastel esinevate kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste sarnanesid põhiolemuselt täiskasvanutel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Pärast sapropteriindivesinikkloriidi manustamist annuses, mis ületas maksimaalse annuse 20 mg/kg ööpäevas, on teatatud peavalu ja pearinglust. Üleannustamise ravi peab olema suunatud sümptomite leevendamisele. QT-intervalli lühenemist (-8,32 ms) täheldati ühe supratherapeutilise annusega 100 mg/kg (5 korda maksimaalne soovitatav annus) uuringus; seda tuleb arvesse võtta patsientide puhul, kellel on varasem QT-intervalli lühenemine (nt perekondliku lühenenud QT-intervalli sündroomiga patsiendid).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX07

Toimemehhanism

Hüperfenüülalanineemiat (HPA) diagnoositakse kui vere fenüülalaniinisalduse ebaharilikku suurenemist ning tavaliselt põhjustavad seda ensüümi fenüülalaniini hüdroksülaasi (fenüülketonuuria korral) või 6R-tetrahydrobiopteriini (6R-BH4) biosünteesi või regenereerumisega (BH4 puudulikkuse korral) seotud ensüümide autosoomsed retsessiivsed mutatsioonid geenide kodeerimisel. BH4 puudulikkus on häirete grupp, mille põhjustajateks on mutatsioonid või deletsioonid geenides, mis kodeerivad ühte viiest BH4 biosünteesi või ümbertöötlemisega seotud ensüümist. Mõlemal juhul ei ole

võimalik fenüülalaniini efektiivselt aminohappeks türosiiniks transformeerida ja see viib fenüülalaniinisalduse suurenemisele vereplasmas.

Saproteriin on loodusliku 6R-BH4 sünteetiline analoog, mis on hüdroksülaaside kofaktoriks fenüülalaniini, türosiini ja trüptofaani puhul.

BH4 vastusega PKU-ga patsientidel soovitakse saproteriindivesinikkloriidi manustamisega suurendada defektse fenüülalaniini hüdroksülaasi aktiivsust ja seeläbi suurendada või taastada fenüülalaniini oksüdatiivset metabolismi, mis oleks küllaldane vere fenüülalaniinisalduse vähendamiseks või säilitamiseks, fenüülalaniini edasise akumulatsiooni ärahoidmiseks või vähendamiseks ja toiduga saadava fenüülalaniini suhtes tolerantsuse suurendamiseks. BH4 puudulikkusega patsientidel soovitakse saproteriindivesinikkloriidi manustamisega asendada BH4 mitteküllaldast taset ja seeläbi taastada fenüülalaniini hüdroksülaadi aktiivsust.

Kliiniline efektiivsus

Saproteriini III faasi kliiniline arendusprogramm sisaldas 2 randomiseeritud ja platseebokontrolliga uuringut PKU-ga patsientidel. Nende uuringute tulemused näitavad saproteriini efektiivsust vere fenüülalaniinisalduse langetamisel ja toiduga saadava fenüülalaniini suhtes tolerantsuse suurendamisel.

88-l patsiendil, kelle PKU ei olnud hästi kontrollitud ja kelle veres tuvastati sõeluuringul suurenenud fenüülalaniinisaldus, vähendas saproteriindivesinikkloriid annuses 10 mg/kg/ööpäevas vere fenüülalaniinisaldust võrreldes platseeboga märkimisväärselt. Algtasemel oli vere fenüülalaniinisaldus saproteriini grupis ja platseebogrupis sarnane: vere fenüülalaniinisalduse algtasemed ± keskmised standardhälbed (SD) olid vastavalt $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ ja $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. Pärast 6-nädalast uuringuperioodi oli vere fenüülalaniinisalduse keskmine langus ± SD võrreldes algtasemega $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ saproteriiniga ravitud grupis ($n=41$), võrreldes suurenemisega $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ võrra platseebogrupis ($n=47$) ($p < 0,001$). 41,9% (13/31) saproteriiniga ravitud patsientidest ja 13,2% (5/38) platseeboga ravitud patsientidest, kelle vere fenüülalaniinisaldus oli algtasemel $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, langes vere fenüülalaniinisaldus 6-nädalase uuringuperioodi lõpuks tasemele $< 600 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,012$).

Eraldiseisvas 10-nädalases platseebokontrolliga uuringus randomiseeriti 45 PKU-ga patsienti, kelle vere fenüülalaniinisaldust kontrolliti piiratud hulgal fenüülalaniini sisaldava stabiilse dieedi abil (vere fenüülalaniini tase uuringusse arvamisel $\leq 480 \mu\text{mol/l}$), vahekorras 3:1 saama kas saproteriindivesinikkloriidi annuses 20 mg/kg/ööpäevas ($n=33$) või platseebot ($n=12$). Pärast 3-nädalast ravi saproteriindivesinikkloriidiga annuses 20 mg/kg/ööpäevas vähenes vere fenüülalaniinisaldus märkimisväärselt; vere fenüülalaniinisalduse keskmine langus ± SD võrreldes algtasemega oli selles grupis $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Pärast 3 nädalat jätkasid nii saproteriini-grupi kui platseebogrupi patsiendid piiratud fenüülalaniinisaldusega dieeti ja toiduga manustatava fenüülalaniini kogust suurendati või vähendati, kasutades standardseid fenüülalaniini lisandeid, et säilitada plasma fenüülalaniinisaldust $< 360 \mu\text{mol/l}$. Tolerantsus toiduga saadava fenüülalaniini suhtes saproteriini-grupis erines märkimisväärselt võrreldes platseebogrupiga. Toiduga saadava fenüülalaniini tolerantsuse keskmine suurenemine ± SD oli $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/ööpäevas}$ grupis, kus patsientidele manustati saproteriindivesinikkloriidi annuses 20 mg/kg/ööpäevas, võrreldes platseebogrupiga, kus vastav näitaja oli $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/ööpäevas}$ ($p=0,006$). Saproteriini-grupis oli toiduga saadava fenüülalaniini üldine tolerantsus ± SD saproteriindivesinikkloriidi manustamise ajal annuses 20 mg/kg/ööpäevas $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/ööpäevas}$ võrreldes $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/ööpäevas}$, mida täheldati enne ravi.

Lapsed

Saproteriini ohutust, efektiivsust ja populatsiooni farmakokineetikat uuriti lastel vanuses < 7 aastat kahes avatud uuringus.

Esimene uuring oli mitmekeskuseline avatud randomiseeritud, kontrollrühmaga uuring lastel vanuses

kuni 4 aastat, kellel oli kinnitatud PKU diagnoos.

56 PKU-ga last vanuses kuni 4 aastat randomiseeriti suhtes 1:1 saama koos fenüülalaniini piirava dieediga sapropteriini 10 mg/kg/ööpäevas (n = 27) või lihtsalt jääma 26 nädalat kestva uuringuperioodi vältel fenüülalaniini piiravale dieedile (n = 29).

Kõigi patsientide vere fenüülalaniini sisaldust plaaniti 26-nädalase uuringuperioodi jooksul säilitada toidu monitoorimisega vahemikus 120...360 µmol/l (määratletuna kui ≥ 120 kuni < 360 µmol/l). Juhul kui ligikaudu 4 nädala möödumisel ei olnud patsiendi fenüülalaniini taluvusvõime võrreldes uuringueelsete näitajatega $> 20\%$ tõusnud, suurendati sapropteriini annust korraga annuseni 20 mg/kg/ööpäevas.

Selle uuringu tulemused näitasid, et igapäevane sapropteriini manustamine annuses 10 või 20 mg/kg ööpäevas koos fenüülalaniini piirava dieediga andis statistiliselt oluliselt paremaid tulemusi toiduga saadava fenüülalaniini taluvuse suurenemises kui ainuüksi fenüülalaniini piirav dieet; kusjuures fenüülalaniini sisaldus jäi sel ajal samuti sihtvahemikku (≥ 120 kuni < 360 µmol/l).

Kohandatud keskmine toiduga saadava fenüülalaniini taluvus sapropteriini koos fenüülalaniini piirava dieediga kasutanud rühmas oli 80,6 mg/kg ööpäevas, mis oli statistiliselt märkimisväärselt suurem (p $< 0,001$) kui kohandatud keskmine toiduga saadava fenüülalaniini taluvus ainult fenüülalaniini piirava dieedi rühmas (50,1 mg/kg/ööpäevas). Kliinilise uuringu jätkuperioodil jäi sapropteriini koos fenüülalaniini piirava dieediga kasutanud patsientidel toiduga saadava fenüülalaniini taluvus samaks, ravist saadav kasu püsis 3,5 aasta jooksul.

Teine uuring oli mitmekeskuseline, kontrollrühmata avatud uuring sapropteriiniga 20 mg/kg ööpäevas ohutuse ja neurokognitiivsele funktsioonile avalduva toime hindamiseks selle kasutamisel koos fenüülalaniini piirava dieediga fenüülketonuuriaga lastel, kes olid uuringusse kaasamisel alla 7 aasta vanused.

Uuringu 1. osas (4 nädalat) hinnati patsientide ravivastust sapropteriinile; uuringu 2. osas (kuni 7 aastat kestnud järelkontroll) hinnati neurokognitiivset funktsiooni vanusele vastavate mõõtmisvahenditega ja jälgiti pikaajalist ohutust patsientidel, kellel tekkis sapropteriini ravivastus. Olemasoleva halvenenud neurokognitiivse funktsiooniga (IQ < 80) patsiendid jäeti uuringust välja. 1. ossa kaasati 93 patsienti ja 2. ossa 65 patsienti, kellest 49 (75%) patsienti osales uuringus lõpuni, neist 27 (42%) patsiendi kohta saadi 7. aastal koguskaala IQ (FSIQ) andmed.

Kõigil vanuserühmadel püsis kõigis ajapunktides dieedi piiramise keskmine indeks 133 µmol/l kuni 375 µmol/l vere fenüülalaniini sisalduse järgi. Ravieelne keskmine Bayley-III skoor (102, SD = 9,1, n = 27), WPPSI-III skoor (101, SD = 11, n = 34) ja WISC-IV skoor (113, SD = 9,8, n = 4) olid normi piiresse jääva populatsiooni keskmises vahemikus.

62 patsiendil, kellele tehti vähemalt kaks FSIQ hindamist, oli keskmiselt 2-aastase perioodi jooksul toimunud keskmise muutuse 95% usaldusvahemiku alampiir -1,6 punkti kliiniliselt eeldatava varieerumisega ± 5 punkti. Sapropteriini pikaajalisel kaasamisel alla 7 aasta vanustel lastel täiendavaid kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Piiratud hulk uuringuid on läbi viidud BH4 puudulikkusega alla 4-aastastel lastel, kasutades sama toimeaine (sapropteriini) teist ravimvormi või registreerimata BH4 ravimit.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Sapropteriin imendub pärast lahustuva tableti suukaudset manustamist ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse tühja kõhu korral 3 kuni 4 tunni jooksul. Toit mõjutab sapropteriini imendumise kiirust ja ulatust. Sapropteriini imendumine on parem pärast kõrge rasva- ja kalorisaldusega toidukorda võrreldes tühja kõhuga ning selle tulemusel saavutatakse keskmiselt 40 - 85% kõrgem maksimaalne plasmakontsentratsioon 4 kuni 5 tunni jooksul pärast manustamist.

Absoluutne biosaadavus või biosaadavus inimestel pärast suukaudset manustamist ei ole teada.

Jaotumine

Mittekliinilistes uuringutes hinnati biopteriini üldisi ja vähenenud kontsentratsioone ning selle alusel võis väita, et sapropteriin jaotus peamiselt neerudesse, neerupealistesse ja maksa. Pärast radioaktiivse märgisega sapropteriini intravenoosset manustamist rottidele leiti, et radioaktiivne ühend jaotus ka loodetesse. Pärast ravimi intravenoosset manustamist näidati rottidel biopteriini eritumist rinnapiima. Pärast sapropteriindivesinikkloriidi suukaudset manustamist rottidele annuses 10 mg/kg biopteriini üldise kontsentratsiooni suurenemist loodetes ega rinnapiimas ei täheldatud.

Biotransformatsioon

Sapropteriindivesinikkloriid metaboliseeritakse peamiselt maksas dihidrobiopteriiniks ja biopteriiniks. Kuna sapropteriindivesinikkloriid on loodusliku 6R-BH4 sünteetiline analoog, on mõistlik eeldada, et see allub samasugusele metabolismile, sh 6R-BH4 regeneratsioonile.

Eritumine

Rottidel eritus sapropteriindivesinikkloriid pärast intravenoosset manustamist peamiselt uriiniga. Pärast suukaudset manustamist eritub see peamiselt roojaga ja väike kogus eritub ka uriiniga.

Populatsiooni farmakokineetika

Sapropteriiniga läbiviidud populatsiooni farmakokineetika analüüs, kus osalesid patsiendid vanuses sünnist kuni 49. aastani, näitas, et ainuke märkimisväärselt kliirensit või jaotusruumala mõjutav ühisnäitaja on kehakaal.

Ravimite koostoimed

In vitro uuringud

Sapropteriin ei inhibeerinud *in vitro* CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4/5 ega indutseerinud CYP1A2, 2B6 või 3A4/5.

In vitro uuringu kohaselt võib terapeutilistes annustes sapropteriindivesinikkloriid p-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsuse valku (BCRP) sooles pärssida. BCRP pärssimiseks on sooles vaja kõrgemat sapropteriini kontsentratsiooni kui P-gp pärssimiseks, kuna sooles on pärssimisvõime BCRP puhul (IC₅₀=267 µM) väiksem kui P-gp puhul (IC₅₀=158 µM).

In vivo uuringud

Tervete uuringus osalejate puhul ei avaldanud sapropteriini ühekordse maksimaalse terapeutilise annuse 20 mg/kg manustamine mõju samaaegselt manustatud digoksiini (P-gp substraat) ühekordse annuse farmakokineetikale. *In vitro* ja *in vivo* uuringute tulemused näitavad, et tõenäoliselt ei suurenda sapropteriini koosmanustamine BCRP substraadiks olevate ravimite süsteemset kokkupuudet.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse (KNS-i, hingamis- ja kardiovaskulaarsüsteemi ning kuse-suguelundkonna) ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Pärast sapropteriindivesinikkloriidi korduvat suukaudset manustamist maksimaalsetes inimestele soovitatavates või veidi suuremates annustes täheldati rottidel neerude morfoloogia mikroskoopilise muutuste (kogumistorukeste basofiilia) esinemissageduse suurenemist.

Leiti, et sapropteriin on bakterirakkudes kergelt mutageenne ning hiina hamstri kopsu ja munasarja rakkudes täheldati kromosoomide struktuurilise aberratsiooni suurenemist. Samas ei ole sapropteriin

genotoksilist toimet näidatud *in vitro* testides inimese lümfotsüütidel ning samuti *in vivo* hiire mikrotoomade testis.

Hiirtel teostatud suukaudses kartsinogeensuse uuringus ei täheldatud tumorigeenet aktiivsust, kui ravimit manustati annuses kuni 250 mg/kg/ööpäevas (12,5- kuni 50-kordsed inimeste ravis kasutatavad annused).

Oksendamist täheldati nii farmakoloogilise ohutuse kui kroonilise toksilisuse uuringutes. Oksendamist seostati sapropteriini sisaldava lahuse pH-ga.

Rottidel ja küülikutel ei leitud kindlaid tõendeid teratogeense aktiivsuse kohta annustes, mis ületasid soovitatavat inimestel kasutatavat kehapindalal põhinevat annust ligikaudu 3 ja 10 korda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Kaaliiumtsitraat (E332)
Sukraloos (E955)
Askorbiinhape (E300)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüetüleenereftalaadist kilest, alumiiniumist, polüetüleenlaminaadist kotike, mis on neljast küljest kuumtihendatud. Kotikese nurgas on rebimissälg, et hõlbustada kotikese avamist.

Igas karbis on 30 kotikest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Käsitlemine

Sapropterin Dipharma pulbri lahustamisel vees suukaudse lahuse saamiseks on lahusel selge ja värvitu kuni kollane toon. Kasutusjuhiste kohta vt lõik 4.2.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33
65549 Limburg a. d. Lahn
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

100 mg kotike: EU/1/21/1620/003

500 mg kotike: EU/1/21/1620/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16/02/2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. <BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA>
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP JA PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sapropterin Dipharma 100 mg lahustuvad tabletid

sapropterini dihydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg saproteriindivesinikkloriidi, mis vastab 77 mg sapropteriinile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Lahustuv tablett

30 lahustuvat tabletti

120 lahustuvat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne, pärast lahustamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST

TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

[*Ainult pakend*]
Sapropterin Dipharma 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

[*Ainult karbil*]
Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

[*Ainult karbil*]
PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 100 mg suukaudse lahuse pulber

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sapropterin Dipharma 100 mg suukaudse lahuse pulber

sapropterini dihydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 100 mg saproteriindivesinikkloriidi, mis vastab 77 mg sapropteriinile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka kaaliumi. Täiendava teabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse lahuse pulber

30 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne, pärast lahustamist.

Ühekordseks kasutamiseks kotikesed.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST

TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1620/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sapropterin Dipharma 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
KOTIKE 100 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Sapropterin Dipharma 100 mg suukaudse lahuse pulber

sapropterini dihydrochloridum

2. MANUSTAMISVIIS

Suukaudne

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 500 mg suukaudse lahuse pulber

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sapropterin Dipharma 500 mg suukaudse lahuse pulber

sapropterini dihydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 500 mg saproteriindivesinikkloriidi, mis vastab 384 mg sapropteriinile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka kaaliumi. Täiendava teabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse lahuse pulber

30 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne, pärast lahustamist.

Ühekordseks kasutamiseks kotikesed.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST

TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1620/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sapropterin Dipharma 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
KOTIKE 500 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Sapropterin Dipharma 500 mg suukaudse lahuse pulber

sapropterini dihydrochloridum

2. MANUSTAMISVIIS

Suukaudne

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Sapropterin Dipharma 100 mg lahustuvad tabletid saproteriindivesinikkloriid (*sapropterini dihydrochloridum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Sapropterin Dipharma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sapropterin Dipharma võtmist
3. Kuidas Sapropterin Dipharma't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sapropterin Dipharma't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Sapropterin Dipharma ja milleks seda kasutatakse

Sapropterin Dipharma sisaldab toimeainet saproteriini, mis on kehaomase aine tetrahüdriopteriini (*tetrahydrobiopterin*, BH4) sünteetiline koopia. Organism vajab BH4, et kasutada aminohapet fenüülalaniini selleks, et ehitada teist aminohapet, mida nimetatakse türosiiniks.

Sapropterin Dipharma't kasutatakse hüperfenüülalanineemia (HPA) või fenüülketonuuria raviks kõigi vanuserühmade patsientidel. Hüperfenüülalanineemia ja fenüülketonuuria on tingitud fenüülalaniini tavatult suurest sisaldusest veres, mis võib olla kahjulik. Sapropterin Dipharma vähendab seda sisaldust mõnedel patsientidel, kes reageerivad BH4-le, ja võimaldab suurendada dieediga saadava fenüülalaniini kogust.

Seda ravimit kasutatakse ka kõigi vanuserühmade patsientidel päriliku haiguse BH4 puudulikkuse raviks, mille korral organism ei suuta toota piisavalt BH4. BH4 väga madala sisalduse tõttu ei kasutata fenüülalaniini korralikult ja selle sisaldus tõuseb, põhjustades kahjulikke toimeid. Asendades BH4, mida organism ise ei saa toota, vähendab Sapropterin Dipharma fenüülalaniini kahjulikku liiga veres ja suurendab taluvust toiduga saadava fenüülalaniini suhtes.

2. Mida on vaja teada enne Sapropterin Dipharma võtmist

Sapropterin Dipharma't ei tohi võtta,

- kui olete saproteriini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Sapropterin Dipharma võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, seda eriti juhul,

- kui te olete 65-aastane või vanem;
- kui teil on probleemid neerude või maksaga;
- kui te olete haige. Soovitav on haiguse ajal pidada nõu arstiga, kuna vere fenüülalaniinisaldus võib tõusta;
- kui teil on eelsoodumus krampide tekkeks.

Kui teid ravitakse Sapropterin Dipharma'ga, teeb arst teile vereanalüüse, et kindlaks teha, kui suur on veres fenüülalaniini ja türosiini sisaldus ja võib vajadusel otsustada Sapropterin Dipharma annust või dieeti korrigeerida.

Te peate arsti poolt soovitatud dieedist kinni pidama. Ärge tehke oma dieedis muutusi ilma arstiga eelnevalt nõu pidamata. Isegi kui võtate Sapropterin Dipharma't, võivad teil tekkida rasked neuroloogilised häired, kui teie vere fenüülalaniini sisaldus ei ole hästi kontrolli all. Teie arst peab Sapropterin Dipharma'ga ravi ajal jätkama teie vere fenüülalaniini sisalduse sagedat jälgimist veendumaks, et teie vere fenüülalaniini sisaldus ei ole liiga kõrge ega liiga madal.

Muud ravimid ja Sapropterin Dipharma

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Kindlasti tuleb arstile teatada, kui kasutate:

- levodopat (kasutatakse Parkinsoni tõve raviks);
- kasvaja raviks kasutatavaid ravimeid (nt metotreksaat);
- bakteriaasete nakkuste raviks kasutatavaid ravimeid (nt trimetoprim);
- ravimeid, mis põhjustavad veresoonte laienemist (nt glütserüültrinitraat, isosorbiiddinitraat, naatriumnitroprussiid, molsidomiin, minoksidiil).

Rasedus, imetamine ja fertiilsus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui olete rase, ütleb teie arst teile, kuidas fenüülalaniinisaldust piisavalt kontrollida. Kui fenüülalaniinisaldust enne rasestumist või rasestumisel rangelt ei kontrollita, võib see olla kahjulik teile või teie lapsele. Teie arst jälgib fenüülalaniini piiramist toiduga nii enne rasedust kui selle ajal.

Kui range dieet ei alanda piisavalt vere fenüülalaniinisaldust, kaalutleb teie arst, kas peate seda ravimit võtma.

Rinnaga toitmise ajal ei tohi te seda ravimit võtta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Eeldatavalt Sapropterin Dipharma ei mõjuta autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimet.

Sapropterin Dipharma sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Sapropterin Dipharma't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Annustamine PKU korral

Fenüülketonuuriaga patsientidel on Sapropterin Dipharma soovitatav algannus 10 mg/kg kehakaalu kohta. Võtke Sapropterin Dipharma sisse ühekordse ööpäevase annusena, imendumise parandamiseks koos toiduga, iga päev samal kellajal ning eelistatult hommikul. Teie arst võib sõltuvalt teie seisundist annust korrigeerida, tavaliselt vahemikus 5...20 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Annustamine BH4 puudulikkuse korral

BH4 puudulikkusega patsientidel on Sapropterin Dipharma soovitatav algannus 2 kuni 5 mg/kg kehakaalu kohta. Võtke Sapropterin Dipharma imendumise parandamiseks koos toiduga. Jagage ööpäevane koguanus kaheks või kolmeks annuseks, mida võtate päeva jooksul. Teie arst võib sõltuvalt teie seisundist teie annust suurendada kuni annuseni 20 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Allolev tabel on näide, kuidas arvutada sobivat annust

Kehakaal (kg)	100 mg tablettide arv (annus 10 mg/kg)	100 mg tablettide arv (annus 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Manustamisviis

Fenüülketonuuriaga patsientidel tuleb võtta ööpäevane koguannus üks kord päevas, iga päev samal kellaajal, eelistatult hommikuti.

BH4 puudulikkusega patsientidel on ööpäevane koguannus jaotatud kaheks või kolmeks annuseks, mida võtta päeva jooksul.

Kasutamine kõigil patsientidel

Asetage määratud arv tablette veega täidetud klaasi või tassi, järgides alltoodud täpseid juhiseid, ning segage kuni lahustumiseni.

Tablettide lahustumine võib võtta mõne minuti. Lahustumise kiirendamiseks võite tabletid purustada. Lahuses võivad näha olla väikesed osakesed, kuid need ei mõjuta ravimi efektiivsust. Jooge Sapropterin Dipharma valmislahus koos toiduga 15...20 minuti jooksul selle valmissegamisest.

Kasutamine patsientidel kehakaaluga üle 20 kg

Asetage tabletid veega täidetud tassi või klaasi (120 kuni 240 ml) ja segage kuni lahustumiseni.

Kasutamine lastel kehakaaluga kuni 20 kg

Annus põhineb kehakaalul. See muutub lapse kasvades. Teie arst annab teile teada:

- üheks annuseks vajaliku Sapropterin Dipharma tablettide arvu;
- ühe annuse Sapropterin Dipharma valmissegamiseks vajaliku veekoguse;
- kui palju lahust te peate oma lapsele andma, et ta saaks talle määratud annuse.

Teie laps peab jooma lahuse söögi ajal.

Andke oma lapsele määratud kogus lahust 15...20 minuti jooksul selle valmissegamisest. Kui teil ei õnnestu 15...20 minuti jooksul tablettide lahustumisest lapsele annust manustada, peate valmistama uue lahuse, kuna kasutamata lahust ei tohi kasutada pärast 20 minuti möödumist.

Mida vajate lapsele Sapropterin Dipharma annuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks

- Üheks annuseks vajalik arv Sapropterin Dipharma tablette
- Mõõtetops, mille skaalal on märgistatud 20, 40, 60 ja 80 ml
- Klaas või tass
- Väike lusikas või puhas söögiriist segamiseks
- Suusüstal (mille mõõteskaala vahemikud on 1 ml) (koguste ≤ 10 ml manustamiseks 10 ml süstal ja koguste > 10 ml manustamiseks 20 ml süstal)

Juhul kui teil neid tarvikuid ei ole, küsige oma arstilt mõõtetops tablettide lahustamiseks ning 10 ml või 20 ml suusüstal.

Annuse valmistamise ja sissevõtmise etapid:

- Asetage määratud arv tablette mõõtetopsi. Valage vajalik kogus vett mõõtetopsi, vastavalt arsti antud juhistele (nt arst käskis 1 Sapropterin Dipharma tableti lahustamiseks kasutada 20 ml vett). Veenduge, et teie arsti ettekirjutatud veekogus vastab topsis olevale veekogusele. Segage väikese lusika või puhta söögiriistaga kuni tablettide lahustumiseni.

- Juhul kui teie arst palus teil manustada ainult osa lahusest, asetage suusüstla ots mõõtetopsi. Tõmmake aeglaselt kolvist ning täitke süstal arsti juhiste kohaselt.
- Viige lahus manustamiseks kasutatavasse klaasi või tassi, vajutades selleks aeglaselt kolvile, kuni kogu suusüstlas olev lahus on üle viidud [nt kui arst käskis lahustada kaks Sapropterin Dipharma tabletti 40 ml vees ning manustada lapsele 30 ml, peate 30 ml lahuse süstlasse tõmbamiseks kasutama 20 ml suusüstalt kaks korda (nt 20 ml + 10 ml) ning viima lahuse üle manustamiseks kasutatavasse klaasi või tassi]. Kasutage koguste ≤ 10 ml manustamiseks 10 ml suusüstalt või koguste > 10 ml manustamiseks 20 ml suusüstalt.
- Kui teie laps on klaasist või tassist joomiseks liiga väike, võite lahuse manustamiseks kasutada suusüstalt. Tõmmake määratud kogus lahust ravimitassist süstlasse ning asetage suusüstla ots beebi suhu. Suunake suusüstal põse poole. Vajutage aeglaselt kolvile ning manustage väikeste koguste kaupa, kuni kogu suusüstlas olev lahus on manustatud.
- Visake ülejäänud lahus ära. Võtke kolb suusüstla silindrist välja. Peske suusüstla mõlemad osad ning mõõtetops sooja veega puhtaks ning kuivatage õhu käes. Kui suusüstal on kuiv, pange kolb silindrisse tagasi. Pange suusüstal ja mõõtetops järgmiseks kasutuskorraks hoiule.

Kui te võtate Sapropterin Dipharma't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Sapropterin Dipharma't rohkem, kui teile on määratud, võivad teil tekkida kõrvaltoimed, sh peavalu ja pearinglus. Kui te võtate Sapropterin Dipharma't rohkem, kui teile on määratud, pöörduge otsekohe oma arsti või apteekri poole.

Kui te unustate Sapropterin Dipharma't võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui te lõpetate Sapropterin Dipharma võtmise

Ärge lõpetage ravi ilma oma arstiga eelnevalt konsulteerimata, kuna teie vere fenüülalaniinisaldus võib suurenedagi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatatud on mõnedest allergiliste reaktsioonide (nagu nahalööve ja tõsised reaktsioonid) juhtudest. Nende esinemissagedus ei ole teada (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kui teil on punased sügelevad kublad (nõgestõbi), vesine nohu, kiire või ebaühtlane pulss, keele või kurgu turse, aevastamine, vilistav hingamine, tõsised hingamisraskused või pearinglus, võib teil olla ravimi suhtes raske allergiline reaktsioon. Kui märkate neid sümptomeid, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

Peavalu ja vesine nohu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

Kurguvalu, ninaturse või -kinnisus, köha, kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, liiga väike fenüülalaniinisaldus vereanalüüsis, seedehäire ja iiveldus (vt lõik 2: „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Teadmata kõrvaltoimed (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Gastriit (mao limaskesta põletik), ösofagiit (söögitoru limaskesta põletik).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Sapropterin Dipharma't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Sapropterin Dipharma sisaldab

- Toimeaine on sapropteriindivesinikkloriid. Üks tablett sisaldab 100 mg sapropteriindivesinikkloriidi, mis vastab 77 mg sapropteriinile.
- Teised koostisosad on mannitool (E421), krospovidoon tüüp A, kopovidoon K 28, askorbiinhape (E300), naatriumstearüülumaraat, riboflaviin (E101) ja veevaba kolloidne ränidioksiid (E551). Vt lõik 2 „Sapropterin Dipharma sisaldab naatriumi“.

Kuidas Sapropterin Dipharma välja näeb ja pakendi sisu

Sapropterin Dipharma 100 mg lahustuvad tabletid on valged kuni määrdundvalged ümmargused tabletid (umbes 10 mm x 3,65 mm), mille ühele küljele on märgitud „11” ja teisele küljele murdejoon. Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

Ravim on saadaval lapsekindla keeratava korgiga pudelites, mis sisaldavad kuivatusainet ränidioksiid ja 30 või 120 lahustuvat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

või

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Sapropterin Dipharma 100 mg suukaudse lahuse pulber
Sapropterin Dipharma 500 mg suukaudse lahuse pulber
Sapropteriindivesinikkloriid (*sapropterini dihydrochloridum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnäht on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Sapropterin Dipharma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sapropterin Dipharma võtmist
3. Kuidas Sapropterin Dipharma't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sapropterin Dipharma't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Sapropterin Dipharma ja milleks seda kasutatakse

Sapropterin Dipharma sisaldab toimeainet sapropteriini, mis on kehaomase aine tetrahüdriopteriini (*tetrahydrobiopterin*, BH4) sünteetiline koopia. Organism vajab BH4, et kasutada aminohapet fenüülalaniini selleks, et ehitada teist aminohapet, mida nimetatakse türosiiniks.

Sapropterin Dipharma't kasutatakse hüperfenüülalaniineemia (HPA) või fenüülketonuuria raviks kõigi vanuserühmade patsientidel. Hüperfenüülalaniineemia ja fenüülketonuuria on tingitud fenüülalaniini tavatult suurest sisaldusest veres, mis võib olla kahjulik. Sapropterin Dipharma vähendab seda sisaldust mõnedel patsientidel, kes reageerivad BH4-le, ja võimaldab suurendada dieediga saadava fenüülalaniini kogust.

Seda ravimit kasutatakse ka kõigi vanuserühmade patsientidel päriliku haiguse BH4 puudulikkuse raviks, mille korral organism ei suuta toota piisavalt BH4. BH4 väga madala sisalduse tõttu ei kasutata fenüülalaniini korralikult ja selle sisaldus tõuseb, põhjustades kahjulikke toimeid. Asendades BH4, mida organism ise ei saa toota, vähendab Sapropterin Dipharma fenüülalaniini kahjulikku liiga veres ja suurendab taluvust toiduga saadava fenüülalaniini suhtes.

2. Mida on vaja teada enne Sapropterin Dipharma võtmist

Sapropterin Dipharma't ei tohi võtta

- kui olete sapropteriini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Sapropterin Dipharma võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, seda eriti juhul,

- kui te olete 65-aastane või vanem;
- kui teil on probleemid neerude või maksaga;
- kui te olete haige. Soovitav on haiguse ajal pidada nõu arstiga, kuna vere fenüülalaniinisaldus võib tõusta;

- kui teil on eelsoodumus krampide tekkeks.

Kui teid ravitakse Sapropterin Dipharma'ga, teeb arst teile vereanalüüse, et kindlaks teha, kui suur on veres fenüülalaniini ja türosiini sisaldus ja võib vajadusel otsustada Sapropterin Dipharma annust või dieeti korrigeerida.

Te peate arsti poolt soovitatud dieedist kinni pidama. Ärge tehke oma dieedis muutusi ilma arstiga eelnevalt nõu pidamata. Isegi kui võtate Sapropterin Dipharma't, võivad teil tekkida rasked neuroloogilised häired, kui teie vere fenüülalaniini sisaldus ei ole hästi kontrolli all. Teie arst peab Sapropterin Dipharma'ga ravi ajal jätkama teie vere fenüülalaniini sisalduse sagedat jälgimist **veendumaks, et teie vere fenüülalaniini sisaldus ei ole liiga kõrge ega liiga madal.**

Muud ravimid ja Sapropterin Dipharma

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Kindlasti tuleb arstile teatada, kui kasutate:

- levodopat (kasutatakse Parkinsoni tõve raviks);
- kasvaja raviks kasutatavaid ravimeid (nt metotreksaat);
- bakteriaasete nakkuste raviks kasutatavaid ravimeid (nt trimetoprim);
- ravimeid, mis põhjustavad veresoonte laienemist (nt glütserüültrinitraat , isosorbiiddinitraat , naatriumnitroprussiid , molsidomiin, minoksidiil).

Rasedus, imetamine ja fertiilsus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui olete rase, ütleb teie arst teile, kuidas fenüülalaniinisaldust piisavalt kontrollida. Kui fenüülalaniinisaldust enne rasestumist või rasestumisel rangelt ei kontrollita, võib see olla kahjulik teile või teie lapsele. Teie arst jälgib fenüülalaniini piiramist toiduga nii enne rasedust kui selle ajal.

Kui range dieet ei alanda piisavalt vere fenüülalaniinisaldust, kaalutleb teie arst, kas peate seda ravimit võtma.

Rinnaga toitmise ajal ei tohi te seda ravimit võtta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Eeldatavalt Sapropterin Dipharma ei mõjuta autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimet.

Sapropterin Dipharma sisaldab kaaliumi

Sapropterin Dipharma 100 mg suukaudse lahuse pulber

See ravimpreparaat sisaldab 0,3 mmol (või 11,7 mg) kaaliumi kotikese kohta. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

Sapropterin Dipharma 500 mg suukaudse lahuse pulber

See ravimpreparaat sisaldab 1,6 mmol (või 62,6 mg) kaaliumi kotikese kohta. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

3. Kuidas Sapropterin Dipharma't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Sapropterin Dipharma 500 mg on mõeldud kasutamiseks ainult üle 25 kg kehakaaluga patsientidele.

Annustamine PKU korral

Fenüülketonuuriaga patsientidel on Sapropterin Dipharma soovitatav algannus 10 mg/kg kehakaalu kohta. Võtke Sapropterin Dipharma sisse ühekordse ööpäevase annusena, imendumise parandamiseks koos toiduga, iga päev samal kellaajal ning eelistatult hommikul. Teie arst võib sõltuvalt teie seisundist annust korrigeerida, tavaliselt vahemikus 5...20 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Annustamine BH4 puudulikkuse korral

BH4 puudulikkusega patsientidel on Sapropterin Dipharma soovitatav algannus 2 kuni 5 mg/kg kehakaalu kohta. Võtke Sapropterin Dipharma't imendumise parandamiseks koos toiduga. Jagage ööpäevane koguanus kaheks või kolmeks annuseks, mida võtate päeva jooksul. Teie arst võib sõltuvalt teie seisundist teie annust suurendada kuni annuseni 20 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Allolev tabel on näide, kuidas arvutada sobivat annust

Kehakaal (kg)	Kotikeste 100 mg arv (annus 10 mg/kg)	Kotikeste 100 mg arv (annus 20 mg/kg)	Kotikeste 500 mg arv (annus 10 mg/kg)	Kotikeste 100 mg arv (annus 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

Manustamisviis

Fenüülketonuuriaga patsientidel tuleb võtta ööpäevane koguanus üks kord päevas, iga päev samal kellaajal, eelistatult hommikuti.

BH4 puudulikkusega patsientidel on ööpäevane koguanus jaotatud kaheks või kolmeks annuseks, mida võtta päeva jooksul.

Kasutamine patsientidel kehakaaluga üle 20 kg

Veenduge, et olete teadlik, millise Sapropterin Dipharma pulbri annuse teie arst teile välja kirjutas.

Sapropterin Dipharma 100 mg suukaudse lahuse pulber

Suuremate annuste jaoks võib teie arst määrata suukaudse lahuse jaoks ka pulbri Sapropterin Dipharma 500 mg.

Sapropterin Dipharma 500 mg suukaudse lahuse pulber

Täpsemate annuste jaoks võib teie arst määrata suukaudse lahuse jaoks ka pulbri Sapropterin Dipharma 100 mg.

Veenduge, et teate, kas peate kasutama oma annuse valmistamiseks Sapropterin Dipharma 100 mg või 500 mg kotikesi või mõlemat.

Avage kotikesed alles siis, kui olete valmis neid kasutama.

Kotikeste ettevalmistamine

- Avage Sapropterin Dipharma suukaudse lahuse pulbri kotike(sed) voltimise ja rebimise teel või siis lõigates kotikese ülemises osas olevat punktiirjoont mööda.
- Tühjendage kotike(s)e sisu 120 ml kuni 240 ml vee sisse. Pärast Sapropterin Dipharma pulbri lahustumist vees peab lahus olema selge ja värvitu kuni kollane.

Ravimi võtmine

- Jooge lahus ära 30 minuti jooksul.

Kasutamine lastel kehakaaluga kuni 20 kg

Sapropterin Dipharma ettevalmistamiseks lastele kehakaaluga kuni 20 kg, tuleb kasutada ainult 100

mg kotikesi.

Annus põhineb kehakaalul. See muutub lapse kasvades. Teie arst annab teile teada:

- üheks annuseks vajalike Sapropterin Dipharma 100 mg kotikeste arvu;
- ühe annuse Sapropterin Dipharma valmissegamiseks vajaliku veekoguse;
- kui palju lahust te peate oma lapsele andma, et ta saaks talle määratud annuse.

Teie laps peab jooma lahuse söögi ajal.

Andke oma lapsele määratud kogus lahust 30 minuti jooksul selle valmissegamisest. Kui teil ei õnnestu 30 minuti jooksul pulbri lahustumisest lapsele annust manustada, peate valmistama uue lahuse, kuna kasutamata lahust ei tohi kasutada pärast 30 minuti möödumist.

Mida vajate lapsele Sapropterin Dipharma annuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks

- Üheks annuseks vajalik arv Sapropterin Dipharma 100 mg kotikesi
- Mõõtetops, mille skaalal on märgistatud 20, 40, 60 ja 80 ml
- Klaas või tass
- Väike lusikas või puhas söögiriist segamiseks
- Suusüstal (mille mõõteskaala vahemikud on 1 ml) (koguste ≤ 10 ml manustamiseks 10 ml süstal ja koguste > 10 ml manustamiseks 20 ml süstal)

Juhul kui teil neid tarvikuid ei ole, küsige oma arstilt pulbri lahustamiseks mõõtetops ning 10 ml või 20 ml suusüstal.

Annuse valmistamise ja sissevõtmise etapid:

- Asetage määratud arv Sapropterin Dipharma 100 mg kotikesi mõõtetopsi. Valage vajalik kogus vett mõõtetopsi, vastavalt arsti antud juhiste (nt arst käskis 1 Sapropterin Dipharma kotikese lahustamiseks kasutada 20 ml vett). Veenduge, et teie arsti ettekirjutatud veekogus vastab topsis olevale veekogusele. Segage väikese lusika või puhta söögiriistaga kuni pulbri lahustumiseni. Pärast pulbri vees lahustumist peab lahus olema selge ja värvitu kuni kollane.
- Juhul kui teie arst palus teil manustada ainult osa lahusest, asetage suusüstla ots mõõtetops. Tõmmake aeglaselt kolvist ning täitke süstal arsti juhiste kohaselt.
- Viige lahus manustamiseks kasutatavasse klaasi või tassi, vajutades selleks aeglaselt kolvile, kuni kogu suusüstlas olev lahus on üle viidud [nt kui arst käskis lahustada kaks Sapropterin Dipharma 100 mg kotikest 40 ml vees ning manustada lapsele 30 ml, peate 30 ml lahuse süstlasse tõmbamiseks kasutama 20 ml suusüstalt kaks korda (nt 20 ml + 10 ml) ning viima lahuse üle manustamiseks kasutatavasse klaasi või tassi]. Kasutage koguste ≤ 10 ml manustamiseks 10 ml suusüstalt või koguste > 10 ml manustamiseks 20 ml suusüstalt.
- Kui teie laps on klaasist või tassist joomiseks liiga väike, võite lahuse manustamiseks kasutada suusüstalt. Tõmmake määratud kogus lahust mõõtetopsist süstlasse ning asetage suusüstla ots beebi suhu. Suunake suusüstal põse poole. Vajutage aeglaselt kolvile ning manustage väikeste koguste kaupa, kuni kogu suusüstlas olev lahus on manustatud.
- Visake ülejäänud lahus ära. Võtke kolb suusüstla silindrist välja. Peske annustamissüstla mõlemad osad ning mõõtetops sooja veega puhtaks ning kuivatage õhu käes. Kui suusüstal on kuiv, pange kolb silindrisse tagasi. Pange suusüstal ja mõõtetops järgmiseks kasutuskorraks hoiule.

Kui te võtate Sapropterin Dipharma't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Sapropterin Dipharma't rohkem, kui teile on määratud, võivad teil tekkida kõrvaltoimed, sh peavalu ja pearinglus. Kui te võtate Sapropterin Dipharma't rohkem, kui teile on määratud, pöörduge otsekohe oma arsti või apteekri poole.

Kui te unustate Sapropterin Dipharma't võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui te lõpetate Sapropterin Dipharma võtmise

Ärge lõpetage ravi ilma oma arstiga eelnevalt konsulteerimata, kuna teie vere fenüülalaniinisaldus võib suureneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatud on mõnedest allergiliste reaktsioonide (nagu nahalööve ja tõsised reaktsioonid) juhtudest. Nende esinemissagedus ei ole teada (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kui teil on punased sügelevad kublad (nõgestõbi), vesine nohu, kiire või ebahütlane pulss, keele või kurgu turse, aevastamine, vilistav hingamine, tõsised hingamisraskused või pearinglus, võib teil olla ravimi suhtes raske allergiline reaktsioon. Kui märkate neid sümptomeid, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)
Peavalu ja vesine nohu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)
Kurguvalu, ninaturse või -kinnisus, köha, kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, liiga väike fenüülalaniinisaldus vereanalüüsis, seedehäire ja iiveldus (vt lõik 2: „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Teadmata kõrvaltoimed (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Gastriit (mao limaskesta põletik), ösofagiit (söögitoru limaskesta põletik).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Sapropterin Dipharma't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kotikesel ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitadaravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Sapropterin Dipharma sisaldab

- Toimeaine on saproteriindivesinikkloriid.
Sapropterin Dipharma 100 mg: üks kotike sisaldab 100 mg saproteriindivesinikkloriidi, mis vastab 77 mg saproteriinile.
Sapropterin Dipharma 500 mg: üks kotike sisaldab 500 mg saproteriindivesinikkloriidi, mis

- vastab 384 mg saproteriinile.
- Teised koostisosad on mannitool (E421), kaaliumtsitraat (E332), sukraloos (E955), askorbiinhape (E300). Vt lõik 2 „Saproteriin Dipharma sisaldab kaaliumi“.

Kuidas Sapropterin Dipharma välja näeb ja pakendi sisu

Suukaudse lahuse pulber on valge kuni kollakas pulber. Pulber on pakitud kotikestesse, mis sisaldavad 100 mg või 500 mg saproteriindivesinikkloriidi.

Pakid 30 kotikest.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

või

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.