

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sapropterin Dipharma 100 mg tablete za oralnu otopinu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za oralnu otopinu sadrži 100 mg sapropterindiklorida(sapropterin dihydrochloride),što odgovara 77 mg sapropterina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu otopinu

Okrugla tableta bijele do prljavo bijele boje, veličine oko 10 mm x 3,65 mm, s utisnutom oznakom „11“ na jednoj strani i urezom na drugoj strani.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sapropterin Dipharma je indiciran za liječenje hiperfenilalaninemije (HPA) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika svih dobi s fenilketonurijom (PKU) kod kojih se pokazalo da odgovaraju na ovakvo liječenje (vidjetidio 4.2).

Sapropterin Dipharma je također indiciran za liječenje hiperfenilalaninemije (HPA) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika svih dobi s nedostatkom tetrahydrobiopterina (BH4) kod kojih se pokazalo da odgovaraju na ovakvo liječenje (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje sapropterindikloridom mora započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju PKU i nedostatka BH4.

Kako bi se tijekom uzimanja ovog lijeka osigurala odgovarajuća kontrola koncentracije fenilalanina u krvi i nutritivna ravnoteža, neophodna je aktivna kontrola unosa fenilalanina i sveukupnog unosa proteina hranom.

Budući da je HPA, uzrokovana PKU ili nedostatkom BH4, kronično stanje, Sapropterin Dipharma je namijenjen dugoročnoj primjeni kod bolesnika koji pokažu pozitivan odgovor na isti(vidjeti dio 5.1).

Doziranje

PKU

Početna doza sapropterindiklorida kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PKU je 10 mg/kg tjelesne težine, jednom dnevno. Doza se po potrebi prilagođava, obično između 5 i 20 mg/kg/dnevno, kako bi se dostigle i održale odgovarajuće koncentracije fenilalanina u krvi koje odredi liječnik.

Nedostatak BH4

Početna doza sapropterindiklorida kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika s nedostatkom BH4 je 2 do 5 mg/kg tjelesne težine kao ukupna dnevna doza. Doze se mogu prilagođavati do ukupno 20 mg/kg na dan.

Sapropterin Dipharma je dostupan u obliku tableta od 100 mg. Izračun dnevne doze na bazi tjelesne težine treba zaokružiti na najbliži višekratnik broja 100. Na primjer, izračunatu dozu od 401 do 450 mg treba zaokružiti na 400 mg, što odgovara količini od 4 tablete. Izračunatu dozu od 451 do 499 mg treba zaokružiti na 500 mg, što odgovara količini od 5 tableta.

Prilagodba doze

Liječenje sapropterinom može smanjiti koncentraciju fenilalanina u krvi ispod željene terapijske koncentracije. Kako bi se postigle i održale koncentracije fenilalanina u krvi unutar željenog terapijskog raspona, može biti potrebno prilagođavanje doze sapropterindiklorida ili promjena količine fenilalanina koji se unosi hranom.

Koncentraciju fenilalanina i tirozina u krvi potrebno je kontrolirati, posebno kod djece, tjedan ili dva nakon svakog prilagođavanja doze te provoditi česte kontrole nakon toga, u skladu s uputama nadležnog liječnika.

Ako se tijekom liječenja sapropterindikloridom uoči neodgovarajuća kontrola koncentracija fenilalanina u krvi, prije razmatranja prilagodbe doze sapropterina treba ispitati pridržava li se bolesnik propisane terapije i načina ishrane.

Prekid liječenja smije se učiniti samo pod nadzorom liječnika. Budući da koncentracija fenilalanina u krvi može porasti, mogu biti potrebne učestalije kontrole. Kako bi se koncentracija fenilalanina u krvi održala unutar željenog terapijskog raspona, može biti potrebna modifikacija prehrane.

Procjena odgovora

Od primarne je važnosti započeti liječenje što je ranije moguće kako bi se izbjegla pojava nereverzibilnih kliničkih manifestacija neuroloških poremećaja kod pedijatrijskih bolesnika te kognitivni nedostaci i psihijatrijski poremećaji kod odraslih, uzrokovani trajnim povećanjem koncentracije fenilalanina u krvi.

Odgovor na ovaj lijek određuje se smanjenjem koncentracije fenilalanina u krvi. Koncentracije fenilalanina u krvi moraju se provjeriti prije primjene sapropterindiklorida te nakon tjedan dana uporabe u preporučenoj početnoj dozi. Ako se koncentracija fenilalanina u krvi ne smanji u zadovoljavajućoj mjeri, doza lijeka može se u tjednim razmacima povećati do maksimalno 20 mg/kg/na dan, uz nastavak praćenja koncentracije fenilalanina u krvi jednom tjedno tijekom mjesec dana. Tijekom tog razdoblja unos fenilalanina hranom mora se održavati na konstantnoj razini.

Zadovoljavajući odgovor definira se kao smanjenje koncentracije fenilalanina u krvi za ≥ 30 posto ili postizanje terapijskih koncentracija fenilalanina u krvi, koje je za individualnog bolesnika odredio njegov liječnik. Smatra se da na lijek ne odgovaraju oni bolesnici koji tijekom opisanog jednomjesečnog pokusnog razdoblja liječenja ne uspiju postići ovu razinu odgovora te ove bolesnike ne treba liječiti sapropterindikloridom i njegovu primjenu treba prekinuti.

Kada se jednom ustanovi pozitivan odgovor na ovaj lijek, doza se može podesiti u rasponu od 5 do 20 mg/kg/na dan, ovisno o odgovoru na terapiju.

Preporučuje se da se koncentracije fenilalanina i tirozina u krvi provjere jedan ili dva tjedna nakon svake prilagodbe doze te da se često prate i nakon toga prema nalogu nadležnog liječnika. Bolesnici koji se liječe sapropterindikloridom moraju nastaviti s prehranom s ograničenim unosom fenilalanina i podvrgavati se redovitim kliničkim kontrolama (kao što su praćenje koncentracije fenilalanina i tirozina u krvi, unosa nutrijenata i psihomotoričkog razvoja).

Posebna populacija

Stariji bolesnici

Sigurnost i djelotvornost sapropterindiklorida u bolesnika u dobi iznad 65 godina nisu ustanovljene. Nužan je oprez kod propisivanja ovog lijeka starijim bolesnicima.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Sigurnost i djelotvornost sapropterindiklorida kod bolesnika s insuficijencijom bubrega ili jetre nisu ustanovljene. Potrebno je oprez kod propisivanja ovog lijeka takvim bolesnicima.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u odraslih, djece i adolescenata je isto.

Način primjene

Peroralna primjena, nakon otapanja.

Tablete Sapropterin Dipharma se uzimaju za vrijeme jela kako bi se povećala apsorpcija lijeka.

Za bolesnike s PKU, Sapropterin Dipharma treba uzimati u jednoj dnevnoj dozi, svakog dana u isto vrijeme, poželjno ujutro.

Za bolesnike s nedostatkom BH₄, ukupnu dnevnu dozu podijelite na 2 ili 3 pojedinačne primjene raspoređene tijekom dana.

Propisani broj tableta treba staviti u čašu ili šalicu vode i miješati sve dok se ne otope. Otapanje tableta može potrajati nekoliko minuta. Kako bi se otapanje ubrzalo, tablete se smiju izmrviti. Male čestice koje se mogu vidjeti u otopini, ne smetaju i ne umanjuju učinkovitost lijeka. Otopinu treba popiti unutar 15 do 20 minuta.

Bolesnici tjelesne težine iznad 20 kg

Propisani broj tableta treba staviti u čašu ili šalicu sa 120 do 240 ml vode i miješati sve dok se tablete ne otope.

Djeca tjelesne težine do 20 kg

Mjerni pribor potreban za doziranje u djece tjelesne težine do 20 kg (npr. čašica s mjernim oznakama za 20, 40, 60, 80 ml; štrcaljke za usta od 10 ml i 20 ml građirane po 1 ml) nije uključen u pakiranje lijeka Sapropterin Dipharma. Taj pribor nabavljaju pedijatrijski centri specijalizirani za urođene poremećaje metabolizma te njime opskrbljuju njegovatelje ovih bolesnika.

Ovisno o dozi (u mg/kg na dan), potrebno je otopiti odgovarajući broj tableta u volumenu vode kako je prikazano u tablicama 1-4, a volumen otopine koji će se primijeniti izračunava se prema propisanoj ukupnoj dnevnoj dozi. Propisani broj tableta za dozu od 2, 5, 10 i 20 mg/kg na dan treba staviti u čašicu (s odgovarajućim mjernim oznakama za 20, 40, 60 i 80 ml) s određenom količinom vode kako je prikazano u tablicama 1-4, te miješati do otapanja.

Ako treba primijeniti samo dio te otopine, štrcaljkom za usta treba izvući volumen otopine koji će se primijeniti. Otopinu zatim treba prenijeti u drugu čašu za primjenu lijeka. Za malu dojenčad može se koristiti štrcaljka za usta za primjenu lijeka. Za primjenu volumena od 10 ml treba koristiti štrcaljku za usta od 10 ml, a za primjenu volumena >10 ml treba koristiti štrcaljku za usta za doziranje od 20 ml.

Tablica 1: Tablica doziranja za dozu od 2 mg/kg na dan za djecu tjelesne težine do 20 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg/dan)	Broj tableta koje treba otopiti (samo jačina od 100 mg)	Volumen otopine (ml)	Volumen otopine koji će se primijeniti (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

*Odražava volumen ukupne dnevne doze.

Baciti neiskorištenu otopinu tableta u roku od 20 minuta.

Tablica 2: Tablica doziranja za dozu od 5 mg/kg na dan za djecu tjelesne težine do 20 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg/dan)	Broj tableta koje treba otopiti (samo jačina od 100 mg)	Volumen otopine (ml)	Volumen otopine koji će se primijeniti (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

*Odražava volumen ukupne dnevne doze.

Baciti neiskorištenu otopinu tableta u roku od 20 minuta.

Tablica 3: Tablica doziranja za dozu od 10 mg/kg na dan za djecu tjelesne težine do 20 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg/dan)	Broj tableta koje treba otopiti (samo jačina od 100 mg)	Volumen otopine (ml)	Volumen otopine koji će se primijeniti(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

*Odražava volumen ukupne dnevne doze.

Baciti neiskorištenu otopinu tableta u roku od 20 minuta.

Tablica 4: Tablica doziranja za dozu od 20 mg/kg na dan za djecu tjelesne težine do 20 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg/dan)	Broj tableta koje treba otopiti (samo jačina od 100 mg)	Volumen otopine (ml)	Volumen otopine koji će se primijeniti(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

*Odražava volumen ukupne dnevne doze.

Baciti neiskorištenu otopinu tableta u roku od 20 minuta.

Pri čišćenju treba izvaditi klip iz tijela štrcaljke za usta. Oba dijela štrcaljke za usta i čašicu treba isprati toplom vodom i ostaviti ih da se osuše na zraku. Kad štrcaljka za usta bude suha, klip treba vratiti u cilindar štrcaljke. Štrcaljku za usta i čašicu treba spremati za sljedeću uporabu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Unos hranom

Bolesnici koji se liječe sapropterindikloridom moraju nastaviti s dijetom s ograničenom količinom fenilalanina i redovito se podvrgavati kliničkim kontrolama (npr. nadzoru koncentracija fenilalanina i

tirozina u krvi, unosa nutrijenata i psihomotoričkog razvoja).

Niske koncentracije fenilalanina i tirozina u krvi

Produljeni ili ponavljajući poremećaj u metaboličkom putu fenilalanin-tirozin-dihidroksi-L-fenilalanin (DOPA) može rezultirati nedostatnom sintezom tjelesnih proteina i neurotransmitera. Produljena izloženost niskim koncentracijama fenilalanina i tirozina u krvi u ranom djetinjstvu povezuje se s neurorazvojnim oštećenjima. Kako bi se tijekom uzimanja lijeka sapropterindiklorid osigurala adekvatna kontrola koncentracije fenilalanina i tirozina u krvi te nutritivna ravnoteža, potrebna je aktivna kontrola unosa fenilalanina i sveukupnog unosa proteina hranom.

Zdravstvene tegobe

Preporučuje se konzultirati liječnika ako ste bolesni, budući da se tada koncentracije fenilalanina u krvi mogu povećati.

Konvulzije

Potreban je oprez prilikom propisivanja lijeka sapropterindiklorid bolesnicima koji se istodobno liječe levodopom. Slučajevi konvulzija, pogoršanja konvulzija, povećane podražljivosti i iritabilnosti zamijećeni su tijekom istovremene primjene levodope i sapropterina kod bolesnika s manjkom BH4 (vidjetidio 4.5).

Prekid liječenja

Po prestanku liječenja može doći do povećanja (*rebound*) koncentracije fenilalanina u krvi na vrijednosti više od onih prije početka liječenja.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Premda istodobna primjena inhibitora dihidrofolat reduktaze (npr. metotreksata, trimetoprima) nije ispitivana, takvi lijekovi mogu interferirati s metabolizmom BH4. Preporučuje se oprez kod primjene ovakvih lijekova zajedno sa sapropterinom.

BH4 je kofaktor sintetaze dušičnog oksida. Preporučuje se oprez tijekom istodobne primjene sapropterindiklorida i svih lijekova koji uzrokuju vazodilataciju, uključujući i one koji se primjenjuju topikalno, djelovanjem na metabolizam ili aktivnost dušičnog oksida (NO). Među tim lijekovima su klasični donori dušičnog oksida (npr. gliceriltrinitrat (GTN), izosorbiddinitrat (ISDN), natrijev nitroprusid (SNP), molsidomin), inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5) i minoksidil.

Potreban je oprez prilikom propisivanja sapropterindiklorida bolesnicima koji se istodobno liječe levodopom. Slučajevi konvulzija, pogoršanja konvulzija, povećane podražljivosti i iritabilnosti zamijećeni su tijekom istovremene primjene levodope i sapropterina kod pacijenata s manjkom BH4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni sapropterindiklorida u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj.

Dostupni podaci o maternalnom i/ili embriofetalnom riziku povezanom s bolešću iz Kolaborativnog

ispitivanja fenilketonurije u majki (engl. *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*), koje je uključilo umjeren broj trudnoća i živorođene djece (između 300-1000) u žena s PKU, pokazali su da su nekontrolirane razine fenilalanina iznad 600 $\mu\text{mol/l}$ povezane s vrlo visokom incidencijom neuroloških i srčanih anomalija, dismorfije lica i anomalija rasta.

Majčine koncentracije fenilalanina u krvi moraju se stoga strogo kontrolirati prije i tijekom trudnoće. Ako se majčine koncentracije fenilalanina u krvi ne kontroliraju strogo prije i tijekom trudnoće, može doći do štetnog utjecaja na majku i fetus. Ograničeni unos fenilalanina hranom, pod kontrolom liječnika, prije i tijekom trudnoće, prvi je izbor u liječenju ove skupine bolesnika.

Liječenje sapropterindikloridom dolazi u obzir samo ako se strogo određenom prehranom ne uspije koncentraciju fenilalanina u krvi sniziti do željenih granica. Nužan je oprez kod propisivanja trudnicama.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sapropterin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Sapropterindiklorid se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nisu opaženi učinci sapropterina na mušku i žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sapropterindiklorid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Otprilike 35% od 579 bolesnika u dobi od 4 godine i više koji su liječeni sapropterindikloridom (5 do 20 mg/kg na dan) tijekom kliničkih ispitivanja sapropterina imalo je nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja i rinoreja.

U sljedećem kliničkom ispitivanju, od 27 djece u dobi ispod 4 godine koja su bila liječena sapropterindikloridom (10 ili 20 mg/kg na dan) približno je 30% imalo nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave bile su „snižena razina aminokiseline“ (hipofenilalaninemija), povraćanje i rinitis.

Tablični popis nuspojava

U ključnim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja u promet sapropterina uočene su sljedeće nuspojave.

Za opis učestalosti koji se koristi u daljnjem tekstu primjenjuju se sljedeće definicije:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane po redosljedu opadanja ozbiljnosti.

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti (uključujući ozbiljne alergijske reakcije) i osip

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često:hipofenilalaninemija

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo često: rinoreja

Često:bolovi u farinksu i larinksu, kongestija nosa, kašalj

Poremećaji probavnog sustava

Često:proljevanje, povraćanje, bol u abdomenu, dispepsija, mučnina

Nepoznato: gastritis, ezofagitis

Pedijatrijska populacija

Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece bile su u biti slične onima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nakon primjene sapropterindiklorida u dozi većoj od preporučene maksimalne doze od 20 mg/kg/dan, zabilježene su pojave glavobolje i omaglica. Liječenje predoziranja treba biti simptomatsko. Skraćivanje QT intervala (-8,32 msek.) opaženo je u studiji s jednom suprat terapijskom dozom od 100 mg/kg (5 puta većom od maksimalne preporučene doze); to treba uzeti u obzir pri liječenju bolesnika koji imaju postojeći skraćeni QT interval (npr. bolesnici s prirođenim sindromom kratkog QT intervala).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi koji djeluju na probavni sustav i metabolizam, različiti lijekovi koji djeluju na probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AX07

Mehanizam djelovanja

Hiperfenilalaninemija (HPA) se dijagnosticira kao abnormalno povećanje koncentracije fenilalanina u krvi, a obično je uzrokovana autosomno recesivnim mutacijama gena za kodiranje enzima fenilalanin hidrosilaze (u slučaju fenilketonurije PKU) ili za enzime uključene u biosintezu ili regeneraciju 6R-tetrahidbiopterina (6R-BH4) (u slučaju nedostatka BH4). Nedostatak BH4 je skupina poremećaja uzrokovanih mutacijama ili delecijama gena koji kodiraju jedan od pet enzima uključenih u biosintezu ili recikliranje BH4. U oba slučaja fenilalanin se ne može učinkovito pretvoriti u aminokiselinu tirozin, što dovodi do povećanih koncentracija fenilalanina u krvi.

Sapropterin je sintetička verzija prirodnog 6R-BH4, koji je kofaktor hidrosilaza za fenilalanin, tirozin i triptofan.

Smisao primjene sapropterindiklorida bolesnicima koji imaju PKU s pozitivnim odgovorom na BH4 je u poticanju aktivnosti defektne fenilalanin hidroksilaze čime se povećava ili ponovo uspostavlja oksidativni metabolizam fenilalanina, dovoljan da smanji ili održi koncentracije fenilalanina u krvi, spriječi ili smanji daljnje nakupljanje fenilalanina, te poveća toleranciju na unos fenilalanina hranom. Smisao primjene sapropterindiklorida bolesnicima koji imaju nedostatak BH4 je u nadomještanju nedovoljnih koncentracija BH4, čime se ponovo uspostavlja aktivnost fenilalanin hidroksilaze.

Klinička djelotvornost

Faza III kliničkog razvojnog programa za sapropterin uključuje 2 randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja kod bolesnika s PKU. Rezultati tih ispitivanja pokazuju djelotvornost sapropterina u smanjivanju koncentracija fenilalanina u krvi i povećanju tolerancije unosa fenilalanina hranom.

Kod 88 ispitanika s loše kontroliranom PKU, koji su pri probiru imali povišenu koncentraciju fenilalanina u krvi, sapropterindiklorid u dozi od 10 mg/kg/dnevno značajno je smanjio koncentraciju fenilalanina u krvi u usporedbi s placebo. Početne koncentracije fenilalanina u krvi za skupinu liječenu sapropterinom i za placebo skupinu bile su slične, sa srednjom vrijednošću \pm SD početnih koncentracija fenilalanina u krvi od 843 ± 300 $\mu\text{mol/l}$, odnosno 888 ± 323 $\mu\text{mol/l}$. Srednja vrijednost sniženja \pm SD od početne koncentracije fenilalanina u krvi nakon 6 tjedana ispitivanja bila je 236 ± 257 $\mu\text{mol/l}$ za skupinu liječenu sapropterinom ($n=41$) u odnosu na povećanje od $2,9 \pm 240$ $\mu\text{mol/l}$ u placebo skupini ($n=47$) ($p<0,001$). Među bolesnicima s početnim koncentracijama fenilalanina u krvi ≥ 600 $\mu\text{mol/l}$, 41,9% (13/31) od onih koji su liječeni sapropterinom i 13,2% (5/38) od onih kojima je davan placebo, imali su na kraju 6 tjedana ispitivanja koncentracije fenilalanina u krvi < 600 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,012$).

U odvojenom, 10-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju, 45 PKU bolesnika s koncentracijama fenilalanina u krvi kontroliranim pri prehrani sa stalno jednakim ograničenjem unosa fenilalanina hranom (fenilalanin u krvi ≤ 480 $\mu\text{mol/l}$ na početku istraživanja), randomizirano je u omjeru 3:1, za liječenje dozom od 20 mg/kg/dnevno sapropterindiklorida ($n=33$) ili placebo ($n=12$). Nakon 3 tjedna liječenja dozom od 20 mg/kg/dnevno sapropterindiklorida, koncentracije fenilalanina u krvi su se značajno smanjile; srednja vrijednost \pm SD smanjenja od početne koncentracije fenilalanina u krvi za tu skupinu bilo je 149 ± 134 $\mu\text{mol/l}$ ($p<0,001$). Nakon 3 tjedna, ispitanici iz obje skupine, oni koji su liječeni sapropterinom i oni koji su dobivali placebo, nastavili su s prehranom siromašnom fenilalaninom, a unos fenilalanina hranom je povećan ili smanjen pomoću standardnih obroka s poznatom količinom fenilalanina, s ciljem da se koncentracije fenilalanina u krvi održe ispod 360 $\mu\text{mol/l}$. U skupini liječenoj sapropterinom uočena je značajna razlika u toleranciji unosa fenilalanina hranom u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Srednja vrijednost \pm SD povećanja tolerancije fenilalanina u prehrani je bilo $17,5 \pm 13,3$ mg/kg/dnevno za skupinu liječenu dozom sapropterindiklorida od 20 mg/kg/dnevno, u odnosu na $3,3 \pm 5,3$ mg/kg/dnevno za placebo skupinu ($p=0,006$). Za skupinu liječenu sapropterinom srednja vrijednost \pm SD ukupne tolerancije na fenilalanin u prehrani bila je $38,4 \pm 21,6$ mg/kg/dnevno tijekom liječenja dozom sapropterindiklorida od 20 mg/kg/dnevno, u usporedbi s $15,7 \pm 7,2$ mg/kg/dnevno prije liječenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost, djelotvornost i populacijska farmakokinetika sapropterina u pedijatrijskih bolesnika u dobi < 7 godina bile su ispitane u dva otvorena ispitivanja.

Prvo ispitivanje bilo je multicentrično, otvoreno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje u djece u dobi < 4 godine s potvrđenom dijagnozom PKU. 56 pedijatrijskih bolesnika s PKU u dobi < 4 godine bilo je randomizirano u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala sapropterin u dozi od 10 mg/kg na dan uz prehranu siromašnu fenilalaninom ($n=27$) ili skupinu koja je bila samo na prehrani siromašnoj fenilalaninom ($n=29$) tijekom 26 tjedana ispitivanja.

Namjera je bila da se u svih bolesnika koncentracija fenilalanina u krvi održava unutar raspona od

120-360 $\mu\text{mol/l}$ (definiranog kao raspon ≥ 120 do < 360 $\mu\text{mol/l}$) tijekom 26 tjedana ispitivanja nadzorom unosa putem hrane. Ako se nakon približno 4 tjedna bolesnikova tolerancija na fenilalanin nije poboljšala za $> 20\%$ u odnosu na početnu, doza sapropterina povisila se u jednom koraku na 20 mg/kg/dan. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je svakodnevno davanje sapropterina u dozi od 10 ili 20 mg/kg na dan uz prehranu siromašnu fenilalaninom dovelo do statistički značajnog poboljšanja u toleranciji na fenilalanin unesen hranom u usporedbi sa samo prehranom siromašnom fenilalaninom, pri čemu je koncentracija fenilalanina u krvi bila održana unutar ciljnog raspona (od ≥ 120 do < 360 $\mu\text{mol/l}$). Prilagođena srednja vrijednost tolerancije na fenilalanin u prehrani u skupini koja je primala sapropterin uz prehranu siromašnu fenilalaninom iznosila je 80,6 mg/kg na dan i bila je statistički značajno veća ($p < 0,001$) od prilagođene srednje vrijednosti tolerancije na fenilalanin u prehrani u skupini čija je terapija bila samo prehrana siromašna fenilalaninom (50,1 mg/kg/dan). U razdoblju produženja kliničkog ispitivanja, bolesnici su održavali toleranciju unosa fenilalanina hranom tijekom liječenja sapropterinom uz prehranu siromašnu fenilalaninom, pokazujući kontinuiranu korist tijekom 3,5 godina.

Drugo ispitivanje bilo je multicentrično, nekontrolirano, otvoreno ispitivanje osmišljeno za procjenu sigurnosti i učinka na očuvanje neurokognitivne funkcije 20 mg/kg/dnevno sapropterina u kombinaciji s prehranom siromašnom fenilalaninom u djece s PKU mlađom od 7 godina na početku ispitivanja. Prvi dio ispitivanja (4 tjedna) procjenjivao je odgovor bolesnika na sapropterin; drugi dio ispitivanja (do 7 godina praćenja) procjenjivao je neurokognitivnu funkciju s mjerama primjerenim dobi i nadzirao dugoročnu sigurnost u bolesnika koji odgovaraju na sapropterin. Bolesnici s već postojećim neurokognitivnim poremećajem ($\text{IQ} < 80$) isključeni su iz ovog ispitivanja. U prvi dio ispitivanja uključena su 93 bolesnika, dok je u drugi dio ispitivanja uključeno 65 bolesnika, od kojih je 49 (75%) bolesnika završilo ispitivanje, a 27 (42%) bolesnika pružilo je podatke o ukupnim IQ vrijednostima (FSIQ) u 7. godini.

Srednja vrijednost indeksa kontrole prehrane održavana je između 133 $\mu\text{mol/l}$ i 375 $\mu\text{mol/l}$ fenilalanina u krvi za sve starosne dobi u svim vremenskim točkama. Na početku liječenja, srednja vrijednost rezultata Bayley-III testa (102, $\text{SD}=9,1$, $n=27$), WPPSI-III testa (101, $\text{SD}=11$, $n=34$) i WISC-IV testa (113, $\text{SD}=9,8$, $n=4$) bila je unutar prosječnog raspona za normativnu populaciju.

Među 62 bolesnika s najmanje dvije FSIQ procjene, donja granica 95% intervala pouzdanosti srednje vrijednosti promjene tijekom prosječnog razdoblja od 2 godine bila je -1,6 bodova, unutar klinički očekivane varijacije od ± 5 bodova. Nisu zabilježene dodatne nuspojave povezane s dugoročnom primjenom lijeka sapropterina u djece mlađe od 7 godina.

Ograničen broj ispitivanja proveden je kod bolesnika s nedostatkom BH4 mlađih od 4 godine drugačijom formulacijom iste djelatne tvari (sapropterin) ili nekim drugim neregistriranim pripravkom BH4.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Sapropterin se apsorbira nakon peroralne primjene otopljene tablete, a maksimalna koncentracija u krvi (C_{max}) postiže se 3 do 4 sata nakon uzimanja natašte. Hrana ima utjecaj na brzinu i stupanj apsorpcije sapropterina. Apsorpcija sapropterina je veća nakon jako masnog, visoko kaloričnog obroka nego nakon gladovanja, što u prosjeku rezultira s 40-85% većom maksimalnom koncentracijom u krvi, postignutom 4 do 5 sati nakon uzimanja lijeka.

Apsolutna bioraspodjelivost ili bioraspodjelivost kod ljudi nakon peroralne primjene nije poznata.

Distribucija

U nekliničkim ispitivanjima sapropterin se primarno distribuira u bubrege, nadbubrežne žlijezde i jetru, što je procijenjeno mjerenjem koncentracija ukupnog i reduciranog biopterina. Kod štakora, nakon intravenskog davanja radioaktivno označenog sapropterina, pokazalo se da se radioaktivnost distribuira u fetusima. Izlučivanje ukupnog biopterina u mlijeko pokazano je kod štakora intravenskim putem. Nakon peroralne primjene 10 mg/kg sapropterindiklorida kod štakora, nije zamijećeno

povećanje koncentracije ukupnog biopterina niti kod fetusa, niti u mlijeku.

Biotransformacija

Sapropterindiklorid se primarno metabolizira u jetri u dihidrobiopterin i biopterin. Budući da je sapropterindiklorid sintetička verzija prirodnog 6R-BH₄, razumno je očekivati da će imati isti metabolizam, uključujući i regeneraciju 6R-BH₄.

Eliminacija

Nakon intravenske primjene kod štakora sapropterindiklorid uglavnom se izlučuje u urin. Nakon peroralne primjene uglavnom se eliminira fecesom, a u manjem udjelu urinom.

Populacijska farmakokinetika

Analiza populacijske farmakokinetike sapropterina u bolesnika u dobi od rođenja do 49 godina pokazala je da je tjelesna težina jedina kovarijanca koja znatno utječe na njegov klirens ili volumen distribucije.

Interakcije lijeka

In vitro ispitivanja

In vitro, sapropterin nije inhibirao CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4/5, niti inducirao CYP1A2, 2B6 ili 3A4/5.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, postoji potencijal da sapropterindiklorid inhibira p-glikoprotein (P-gp) i protein rezistencije raka dojke (BCRP) u crijevima pri terapijskim dozama. Viša koncentracija sapropterina u crijevima potrebna je za inhibiciju BCRP-a nego za P-gp jer je potencija inhibicije u crijevima za BCRP (IC₅₀=267 μM) niža nego za P-gp (IC₅₀=158 μM).

In vivo ispitivanja

U zdravih ispitanika primjena jedne doze sapropterina pri maksimalnoj terapijskoj dozi od 20 mg/kg nije imala nikakvog učinka na farmakokinetiku jedne doze digoksina (P-gp supstrat) istodobno primijenjenog. Na temelju *in vitro* i *in vivo* rezultata, istodobna primjena sapropterina vjerojatno neće povećati sistemsku izloženost lijekovima koji su supstrati za BCRP.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije (CNS, respiratorni, kardiovaskularni i genitourinarni sustav) i reproduktivne toksičnosti.

Nakon kronične peroralne primjene sapropterindiklorida u maksimalnim dozama preporučenim za ljude ili malo većima, kod štakora je zabilježena povećana incidencija mikroskopskih morfoloških promjena bubrega (bazofilija sabirnih tubula).

Primijećeno je da je sapropterin blago mutagen u bakterijskim stanicama, a također je zabilježeno povećanje aberacija kromosoma stanica pluća i jajnika kineskog hrčka. Međutim, kod *in vitro* testiranja na humanim limfocitima, kao i kod *in vivo* mikronukleusnih testiranja na miševima, sapropterin nije pokazao genotoksičnost.

Nije primijećena tumorogena aktivnost prilikom istraživanja oralne karcinogeneze kod miševa pri dozama do 250 mg/kg/dnevno (12,5 do 50 puta veće od raspona terapijske doze za ljude).

Povraćanje je primijećeno u ispitivanjima sigurnosne farmakologije kao i u ispitivanjima toksičnosti

ponovljene doze. Smatra se da je povraćanje povezano s pH otopine koja sadrži sapropterin.

Nisu nađeni jasni pokazatelji teratogene aktivnosti kod štakora i zečeva pri dozama približno 3 do 10 puta većim od maksimalno preporučenih doza za ljude, prema tjelesnoj površini.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol (E421)
Krospovidon vrsta A
Kopovidon K 28
Askorbatna kiselina (E300)
Natrijev stearilfumarat
Riboflavin (E101)
Bezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim zatvaračem sigurnim za djecu koji sadrži sredstvo za sušenje (silikagel).

Jedna boca sadrži 30 ili 120 tableta za oralnu otopinu.
Jedna kutija sadrži po 1 bocu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Rukovanje

Upute za uporabu vidjeti u dijelu 4.2.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1620/001

EU/1/21/1620/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16/02/2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Sapropterin Dipharma 100 mg prašak za oralnu otopinu
Sapropterin Dipharma 500 mg prašak za oralnu otopinu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sapropterin Dipharma 100 mg prašak za oralnu otopinu

Jedna vrećica sadrži 100 mg sapropterindiklorida (sapropterin dihydrochloride), što odgovara 77 mg sapropterina.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 0,3 mmol (11,7 mg) kalija.

Sapropterin Dipharma 500 mg prašak za oralnu otopinu

Jedna vrećica sadrži 500 mg sapropterindiklorida (sapropterin dihydrochloride), što odgovara 384 mg sapropterina.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 1,6 mmol (62,6 mg) kalija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu otopinu.

Bijeli do žućkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sapropterin Dipharma je indiciran za liječenje hiperfenilalaninemije (HPA) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika svih dobi s fenilketonurijom (PKU) kod kojih se pokazalo da odgovaraju na ovakvo liječenje (vidjetidio 4.2).

Sapropterin Dipharma je također indiciran za liječenje hiperfenilalaninemije (HPA) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika svih dobi s nedostatkom tetrahydrobiopterina (BH4) kod kojih se pokazalo da odgovaraju na ovakvo liječenje (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje sapropterindikloridom mora započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju PKU i nedostatka BH4.

Kako bi se tijekom uzimanja ovog lijeka osigurala odgovarajuća kontrola koncentracije fenilalanina u krvi i nutritivna ravnoteža, neophodna je aktivna kontrola unosa fenilalanina i sveukupnog unosa proteina hranom.

Budući da je HPA, uzrokovana PKU ili nedostatkom BH4, kronično stanje, ovaj je lijek namijenjen dugoročnoj primjeni kod bolesnika koji pokažu pozitivan odgovor na sapropterindiklorid (vidjeti dio

5.1).

Doziranje

PKU

Početna doza sapropterindiklorida kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PKU je 10 mg/kg tjelesne težine, jednom dnevno. Doza se po potrebi prilagođava, obično između 5 i 20 mg/kg/dnevno, kako bi se dostigle i održale odgovarajuće koncentracije fenilalanina u krvi koje odredi liječnik.

Nedostatak BH4

Početna doza lijeka sapropterindiklorida kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika s nedostatkom BH4 je 2 do 5 mg/kg tjelesne težine kao ukupna dnevna doza. Doze se mogu prilagođavati do ukupno 20 mg/kg na dan.

Za bolesnike tjelesne težine veće od 20 kg dnevnu dozu izračunatu na temelju tjelesne težine treba zaokružiti na najbliži višekratnik broja 100 mg.

Prilagodba doze

Liječenje sapropterinom može smanjiti koncentraciju fenilalanina u krvi ispod željene terapijske koncentracije. Kako bi se postigla i održala koncentracija fenilalanina unutar željenog terapijskog raspona, može biti potrebno prilagođavanje doze sapropterindikloridaili promjena količine fenilalanina koji se unosi hranom.

Koncentraciju fenilalanina i tirozina u krvi potrebno je kontrolirati, posebno kod djece, tjedan ili dva nakon svakog prilagođavanja doze te provoditi česte kontrole nakon toga, u skladu s uputama nadležnog liječnika.

Ako se tijekom liječenja sapropterindikloridom uoči neodgovarajuća kontrola koncentracija fenilalanina u krvi, prije razmatranja prilagodbe doze sapropterina treba ispitati pridržava li se bolesnik propisane terapije i načina ishrane.

Prekid liječenja smije se učiniti samo pod nadzorom liječnika. Budući da koncentracija fenilalanina u krvi može porasti, mogu biti potrebne učestalije kontrole. Kako bi se koncentracija fenilalanina u krvi održala unutar željenog terapijskog raspona, može biti potrebna modifikacija prehrane.

Procjena odgovora

Od primarne je važnosti započeti liječenje što je ranije moguće kako bi se izbjegla pojava nereverzibilnih kliničkih manifestacija neuroloških poremećaja kod pedijatrijskih bolesnika te kognitivni nedostaci i psihijatrijski poremećaji kod odraslih, uzrokovani trajnim povećanjem koncentracije fenilalanina u krvi.

Odgovor na ovaj lijek određuje se smanjenjem koncentracije fenilalanina u krvi. Koncentracije fenilalanina u krvi moraju se provjeriti prije primjene sapropterindiklorida, te nakon tjedan dana uporabe u preporučenoj početnoj dozi. Ako se koncentracija fenilalanina u krvi ne smanji u zadovoljavajućoj mjeri, doza lijeka može se u tjednim razmacima postupno povećati do maksimalno 20 mg/kg/na dan, uz nastavak praćenja koncentracije fenilalanina u krvi jednom tjedno tijekom mjesec dana. Tijekom tog razdoblja unos fenilalanina hranom mora se održavati na konstantnoj razini.

Zadovoljavajući odgovor definira se kao smanjenje koncentracije fenilalanina u krvi za ≥ 30 posto ili postizanje terapijskih koncentracija fenilalanina u krvi, koje je za individualnog bolesnika odredio njegov liječnik. Smatra se da na lijek ne odgovaraju oni bolesnici koji tijekom opisanog jednomjesečnog pokusnog razdoblja liječenja ne uspiju postići ovu razinu odgovora te ove bolesnike ne treba liječiti sapropterindikloridom i primjenu sapropterindiklorida treba prekinuti.

Kada se jednom ustanovi pozitivan odgovor na ovaj lijek, doza se može podesiti u rasponu od 5 do 20 mg/kg/na dan, ovisno o odgovoru na terapiju.

Preporučuje se da se koncentracije fenilalanina i tirozina u krvi provjere jedan ili dva tjedna nakon svake prilagodbe doze te da se često prate i nakon toga prema nalogu nadležnog liječnika.

Bolesnici koji se liječe sapropterindikloridom moraju nastaviti s prehranom s ograničenim unosom fenilalanina i podvrgavati se redovitim kliničkim kontrolama (kao što su praćenje koncentracije fenilalanina i tirozina u krvi, unosa nutrijenata i psihomotoričkog razvoja).

Posebna populacija

Stariji bolesnici

Sigurnost i djelotvornost sapropterindiklorida u bolesnika u dobi iznad 65 godina nisu ustanovljene. Nužan je oprez kod propisivanja ovog lijeka starijim bolesnicima.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost i djelotvornost sapropterindiklorida kod bolesnika s insuficijencijom bubrega ili jetre nisu ustanovljene. Potreban je oprez kod propisivanja ovog lijeka takvim bolesnicima.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u odraslih, djece i adolescenata je isto.

Način primjene

Peroralna primjena, nakon otapanja.

Sapropterin Dipharma uzima se za vrijeme jela kako bi se povećala apsorpcija.

Za bolesnike s PKU, lijek Sapropterin Dipharma treba uzimati u jednoj dnevnoj dozi, svakog dana u isto vrijeme, poželjno ujutro.

Za bolesnike s nedostatkom BH₄, ukupnu dnevnu dozu podijeliti na 2 ili 3 pojedinačne primjene raspoređene tijekom dana.

Otopinu je potrebno uzeti unutar 30 minuta od otapanja. Nakon primjene, neiskorištenu otopinu treba baciti.

Bolesnici tjelesne težine iznad 20 kg

Sadržaj vrećice(a) je potrebno istresti u 120 do 240 ml vode i promiješati dok se ne otopi.

Djeca tjelesne težine do 20 kg (upotrebljavajte samo vrećice praška od 100 mg)

Mjerni pribor potreban za doziranje u djece tjelesne težine do 20 kg (npr. čašica s mjernim oznakama za 20, 40, 60, 80 ml; štrcaljke za usta od 10 ml i 20 ml graduirane po 1 ml) nije uključen u pakiranje lijeka Sapropterin Dipharma. Taj pribor nabavljaju pedijatrijski centri specijalizirani za urođene poremećaje metabolizma te njime opskrbljuju njegovatelje ovih bolesnika.

Potrebno je otopiti odgovarajući broj vrećica od 100 mg u volumenu vode kako je prikazano u tablicama 1–4 prema propisanoj ukupnoj dnevnoj dozi.

Ako treba primijeniti samo dio te otopine, štrcaljkom za usta treba izvući volumen otopine koji će se primijeniti. Otopinu zatim treba prenijeti u drugu čašu za primjenu lijeka. Za malu dojenčad može se koristiti štrcaljka za usta za primjenu lijeka. Za primjenu volumena ≤10 ml treba koristiti štrcaljku za usta od 10 ml, a za primjenu volumena >10 ml treba koristiti štrcaljku za usta za doziranje od 20 ml.

Tablica 1: Tablica doziranja za dozu od 2 mg/kg na dan za djecu tjelesne težine do 20 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg/dan)	Broj vrećica koje treba otopiti (samo jačina od 100 mg)	Volumen otopine (ml)	Volumen otopine koji će se primijeniti(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

*Odražava volumen ukupne dnevne doze.

Baciti neiskorištenu otopinu praška u roku od 30 minuta.

Tablica 2: Tablica doziranja za dozu od 5 mg/kg na dan za djecu tjelesne težine do 20 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg/dan)	Broj vrećica koje treba otopiti (samo jačina od 100 mg)	Volumen otopine (ml)	Volumen otopine koji će se primijeniti(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

*Odražava volumen ukupne dnevne doze.

Baciti neiskorištenu otopinu praška u roku od 30 minuta.

Tablica 3: Tablica doziranja za dozu od 10 mg/kg na dan za djecu tjelesne težine do 20 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg/dan)	Broj vrećica koje treba otopiti (samo jačina od 100 mg)	Volumen otopine (ml)	Volumen otopine koji će se primijeniti(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

*Odražava volumen ukupne dnevne doze.

Baciti neiskorištenu otopinu praška u roku od 30 minuta.

Tablica 4: Tablica doziranja za dozu od 20 mg/kg na dan za djecu tjelesne težine do 20 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg/dan)	Broj vrećica koje treba otopiti (samo jačina od 100 mg)	Volumen otopine (ml)	Volumen otopine koji će se primijeniti (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

*Odražava volumen ukupne dnevne doze.

Baciti neiskorištenu otopinu praška u roku od 30 minuta.

Pri čišćenju treba izvaditi klip iz tijela štrcaljke za usta. Oba dijela štrcaljke za ustai čašicu treba isprati toplom vodom i ostaviti ih da se osuše na zraku. Kad štrcaljka za usta bude suha, klip treba vratiti u cilindar štrcaljke. Štrcaljku za usta i čašicu treba spremi za sljedeću uporabu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Unos hranom

Bolesnici koji se liječe sapropterindikloridom moraju nastaviti s dijetom s ograničenom količinom fenilalanina i redovito se podvrgavati kliničkim kontrolama (npr. nadzoru koncentracija fenilalanina i tirozina u krvi, unosa nutrijenata i psihomotoričkog razvoja).

Niske koncentracije fenilalanina i tirozina u krvi

Produljeni ili ponavljajući poremećaj u metaboličkom putu fenilalanin-tirozin-dihidroksi-L-fenilalanin (DOPA) može rezultirati nedostatnom sintezom tjelesnih proteina i neurotransmitera. Produljena izloženost niskim koncentracijama fenilalanina i tirozina u krvi u ranom djetinjstvu povezuje se s neurorazvojnim oštećenjima. Kako bi se tijekom uzimanja sapropterindiklorida osigurala adekvatna kontrola koncentracije fenilalanina i tirozina u krvi te nutritivna ravnoteža, potrebna je aktivna kontrola unosa fenilalanina i sveukupnog unosa proteina hranom.

Zdravstvene tegobe

Preporučuje se konzultirati liječnika ako ste bolesni, budući da se tada koncentracije fenilalanina u krvi mogu povećati.

Konvulzije

Potreban je oprez prilikom propisivanja sapropterindikloridabolesnicima koji se istodobno liječe levodopom. Slučajevi konvulzija, pogoršanja konvulzija, povećane podražljivosti i iritabilnosti zamijećeni su tijekom istovremene primjene levodope i sapropterina kod pacijenata s manjkom BH4 (vidjeti dio 4.5).

Prekid liječenja

Po prestanku liječenja može doći do povećanja (*rebound*) koncentracije fenilalanina u krvi na vrijednosti više od onih prije početka liječenja.

Sadržaj kalija

Sapropterin Dipharma 100 mg prašak za oralnu otopinu

Ovaj lijek sadrži 0,3 mmol (11,7 mg) kalija po vrećici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

Sapropterin Dipharma 500 mg prašak za oralnu otopinu

Ovaj lijek sadrži 1,6 mmol (62,6 mg) kalija po vrećici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Premda istodobna primjena inhibitora dihidrofolat reduktaze (npr. metotreksata, trimetoprima) nije ispitivana, takvi lijekovi mogu interferirati s metabolizmom BH4. Preporučuje se oprez kod primjene ovakvih lijekova zajedno sa sapropterindikloridom.

BH4 je kofaktor sintetaze dušičnog oksida. Preporučuje se oprez tijekom istodobne primjene sapropterindiklorida i svih lijekova koji uzrokuju vazodilataciju, uključujući i one koji se primjenjuju topikalno, djelovanjem na metabolizam ili aktivnost dušičnog oksida (NO). Među tim lijekovima su klasični donori dušičnog oksida (npr. gliceril trinitrat (GTN), izosorbiddinitrat (ISDN), natrijev nitroprusid (SNP), molsidomin), inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5) i minoksidil.

Potreban je oprez prilikom propisivanja sapropterindiklorida bolesnicima koji se istodobno liječe

levodopom. Slučajevi konvulzija, pogoršanja konvulzija, povećane podražljivosti i iritabilnosti zamijećeni su tijekom istovremene primjene levodope i sapropterina kod pacijenata s manjkom BH4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni sapropterindiklorida u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj.

Dostupni podaci o maternalnom i/ili embriofetalnom riziku povezanom s bolešću iz Kolaborativnog ispitivanja fenilketonurije u majki (engl. *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*), koje je uključilo umjeren broj trudnoća i živorođene djece (između 300–1000) u žena s PKU, pokazali su da su nekontrolirane razine fenilalanina iznad 600 $\mu\text{mol/l}$ povezane s vrlo visokom incidencijom neuroloških i srčanih anomalija, dismorfije lica i anomalija rasta.

Majčine koncentracije fenilalanina u krvi moraju se stoga strogo kontrolirati prije i tijekom trudnoće. Ako se majčine koncentracije fenilalanina u krvi ne kontroliraju strogo prije i tijekom trudnoće, može doći do štetnog utjecaja na majku i fetus. Ograničeni unos fenilalanina hranom, pod kontrolom liječnika, prije i tijekom trudnoće, prvi je izbor u liječenju ove skupine bolesnika.

Liječenje sapropterindikloridom dolazi u obzir samo ako se strogo određenom prehranom ne uspije koncentraciju fenilalanina u krvi sniziti do željenih granica. Nužan je oprez kod propisivanja trudnicama.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sapropterin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Sapropterindiklorid se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nisu opaženi učinci sapropterina na mušku i žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sapropterin Dipharma ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Otpribliže 35% od 579 bolesnika u dobi od 4 godine i više koji su liječeni sapropterindikloridom (5 do 20 mg/kg na dan) tijekom kliničkih ispitivanja sapropterindiklorida imalo je nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja i rinoreja.

U sljedećem kliničkom ispitivanju, od 27 djece u dobi ispod 4 godine koja su bila liječena sapropterindikloridom (10 ili 20 mg/kg na dan) približno je 30% imalo nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave bile su „snížena razina aminokiseline“ (hipofenilalaninemija), povraćanje i rinitis.

Tablični popis nuspojava

U ključnim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja u promet sapropterina uočene su sljedeće nuspojave.

Za opis učestalosti koji se koristi u daljnjem tekstu primjenjuju se sljedeće definicije: Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane po redoslijedu opadanja ozbiljnosti.

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti (uključujući ozbiljne alergijske reakcije) i osip

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: hipofenilalaninemija

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo često: rinoreja

Često: bolovi u farinksu i larinksu, kongestija nosa, kašalj

Poremećaji probavnog sustava

Često: proljev, povraćanje, bol u abdomenu, dispepsija, mučnina

Nepoznato: gastritis, ezofagitis

Pedijatrijska populacija

Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece bile su u biti slične onima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nakon primjene sapropterindiklorida u dozi većoj od preporučene maksimalne doze od 20 mg/kg/dan, zabilježene su pojave glavobolje i omaglica. Liječenje predoziranja treba biti simptomatsko. Skraćivanje QT intervala (-8,32 msec.) opaženo je u studiji s jednom supraterepijskom dozom od 100 mg/kg (5 puta većom od maksimalne preporučene doze); to treba uzeti u obzir pri liječenju bolesnika koji imaju postojeći skraćeni QT interval (npr. bolesnici s prirođenim sindromom kratkog QT intervala).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi koji djeluju na probavni sustav i metabolizam, različiti lijekovi koji djeluju na probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AX07.

Mehanizam djelovanja

Hiperfenilalaninemija (HPA) se dijagnosticira kao abnormalno povećanje koncentracije fenilalanina u krvi, a obično je uzrokovana autosomno recesivnim mutacijama gena za kodiranje enzima fenilalanin hidrosilaze (u slučaju fenilketonurije PKU) ili za enzime uključene u biosintezu ili regeneraciju 6R-tetrahydrobiopterina (6R-BH4) (u slučaju nedostatka BH4). Nedostatak BH4 je skupina poremećaja

uzrokovanih mutacijama ili delecijama gena koji kodiraju jedan od pet enzima uključenih u biosintezu ili recikliranje BH4. U oba slučaja fenilalanin se ne može učinkovito pretvoriti u aminokiselinu tirozin, što dovodi do povećanih koncentracija fenilalanina u krvi.

Sapropterin je sintetička verzija prirodnog 6R-BH4, koji je kofaktor hidroksilaza za fenilalanin, tirozin i triptofan.

Smisao primjene sapropterindiklorida kod bolesnika koji imaju PKU s pozitivnim odgovorom na BH4 je u poticanju aktivnosti defektne fenilalanin hidroksilaze čime se povećava ili ponovo uspostavlja oksidativni metabolizam fenilalanina, dovoljan da smanji ili održi koncentracije fenilalanina u krvi, spriječi ili smanji daljnje nakupljanje fenilalanina, te poveća toleranciju na unos fenilalanina hranom. Smisao primjene sapropterindiklorida bolesnicima koji imaju nedostatak BH4 je u nadomještanju nedovoljnih koncentracija BH4 čime se ponovo uspostavlja aktivnost fenilalanin hidroksilaze.

Klinička djelotvornost

Faza III kliničkog razvojnog programa za sapropterin uključuje 2 randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja kod bolesnika s PKU. Rezultati tih ispitivanja pokazuju djelotvornost sapropterina u smanjivanju koncentracija fenilalanina u krvi i povećanju tolerancije unosa fenilalanina hranom.

Kod 88 ispitanika s loše kontroliranom PKU, koji su pri probiru imali povišenu koncentraciju fenilalanina, sapropterindiklorid u dozi od 10 mg/kg/dnevno značajno je smanjio koncentraciju fenilalanina u usporedbi s placebom. Početne koncentracije fenilalanina u krvi za skupinu liječenu sapropterinom i za placebo skupinu bile su slične, sa srednjom vrijednošću \pm SD početnih koncentracija fenilalanina od 843 ± 300 $\mu\text{mol/l}$, odnosno 888 ± 323 $\mu\text{mol/l}$. Srednja vrijednost sniženja \pm SD od početne koncentracije fenilalanina u krvi nakon 6 tjedana ispitivanja bilo je 236 ± 257 $\mu\text{mol/l}$ za skupinu liječenu sapropterinom ($n=41$) u odnosu na povećanje od $2,9 \pm 240$ $\mu\text{mol/l}$ u placebo skupini ($n=47$) ($p<0,001$). Među bolesnicima s početnim koncentracijama fenilalanina u krvi ≥ 600 $\mu\text{mol/l}$, 41,9% (13/31) od onih koji su liječeni sapropterinom i 13,2% (5/38) od onih kojima je davan placebo, imali su na kraju 6 tjedana ispitivanja koncentracije fenilalanina u krvi < 600 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,012$).

U odvojenom, 10-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju, 45 PKU bolesnika s koncentracijama fenilalanina u krvi kontroliranim pri prehrani sa stalno jednakim ograničenjem unosa fenilalanina hranom (fenilalanin u krvi ≤ 480 $\mu\text{mol/l}$ na početku istraživanja), randomizirano je u omjeru 3:1, za liječenje dozom od 20 mg/kg/dnevno sapropterindiklorida ($n=33$) ili placebom ($n=12$). Nakon 3 tjedna liječenja dozom od 20 mg/kg/dnevno sapropterindiklorida, koncentracije fenilalanina u krvi su se značajno smanjile; srednja vrijednost \pm SD smanjenja od početne koncentracije fenilalanina u krvi za tu skupinu bilo je 149 ± 134 $\mu\text{mol/l}$ ($p<0,001$). Nakon 3 tjedna, ispitanici iz obje skupine, oni koji su liječeni sapropterinom i oni koji su dobivali placebo, nastavili su s prehranom siromašnom fenilalaninom, a unos fenilalanina hranom je povećan ili smanjen pomoću standardnih obroka s poznatom količinom fenilalanina, s ciljem da se koncentracije fenilalanina u krvi održe ispod 360 $\mu\text{mol/l}$. U skupini liječenoj sapropterinom uočena je značajna razlika u toleranciji unosa fenilalanina hranom u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Srednja vrijednost \pm SD povećanja tolerancije fenilalanina u prehrani je bilo $17,5 \pm 13,3$ mg/kg/dnevno za skupinu liječenu dozom sapropterindiklorida od 20 mg/kg/dnevno, u odnosu na $3,3 \pm 5,3$ mg/kg/dnevno za placebo skupinu ($p=0,006$). Za skupinu liječenu sapropterinom srednja vrijednost \pm SD ukupne tolerancije na fenilalanin u prehrani bila je $38,4 \pm 21,6$ mg/kg/dnevno tijekom liječenja dozom sapropterindiklorida od 20 mg/kg/dnevno, u usporedbi s $15,7 \pm 7,2$ mg/kg/dnevno prije liječenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost, djelotvornost i populacijska farmakokinetika sapropterina u pedijatrijskih bolesnika u dobi < 7 godina bile su ispitane u dva otvorena ispitivanja.

Prvo ispitivanje bilo je multicentrično, otvoreno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje u djece u

dobi <4 godine s potvrđenom dijagnozom PKU.

56 pedijatrijskih bolesnika s PKU u dobi <4 godine bilo je randomizirano u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala sapropterin u dozi od 10 mg/kg na dan uz prehranu siromašnu fenilalaninom (n=27) ili skupinu koja je bila samo na prehrani siromašnoj fenilalaninom (n=29) tijekom 26 tjedana ispitivanja.

Namjera je bila da se u svih bolesnika koncentracija fenilalanina u krvi održava unutar raspona od 120–360 $\mu\text{mol/l}$ (definiranog kao raspon ≥ 120 do <360 $\mu\text{mol/l}$) tijekom 26 tjedana ispitivanja nadzorom unosa putem hrane. Ako se nakon približno 4 tjedna bolesnikova tolerancija na fenilalanin nije poboljšala za $>20\%$ u odnosu na početnu, doza sapropterina povisila se u jednom koraku na 20 mg/kg/dan. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je svakodnevno davanje sapropterina u dozi od 10 ili 20 mg/kg na dan uz prehranu siromašnu fenilalaninom dovelo do statistički značajnog poboljšanja u toleranciji na fenilalanin unesen hranom u usporedbi sa samo prehranom siromašnom fenilalaninom, pri čemu je koncentracija fenilalanina u krvi bila održana unutar ciljnog raspona (od ≥ 120 do <360 $\mu\text{mol/l}$). Prilagođena srednja vrijednost tolerancije na fenilalanin u prehrani u skupini koja je primala sapropterin uz prehranu siromašnu fenilalaninom iznosila je 80,6 mg/kg na dan i bila je statistički značajno veća ($p < 0,001$) od prilagođene srednje vrijednosti tolerancije na fenilalanin u prehrani u skupini čija je terapija bila samo prehrana siromašna fenilalaninom (50,1 mg/kg/dan). U razdoblju produženja kliničkog ispitivanja, bolesnici su održavali toleranciju unosa fenilalanina hranom tijekom liječenja sapropterinom uz prehranu siromašnu fenilalaninom, pokazujući kontinuiranu korist tijekom 3,5 godina.

Drugo ispitivanje bilo je multicentrično, nekontrolirano, otvoreno ispitivanje osmišljeno za procjenu sigurnosti i učinka na očuvanje neurokognitivne funkcije 20 mg/kg/dnevno lijeka sapropterina u kombinaciji s prehranom siromašnom fenilalaninom u djece s PKU mlađom od 7 godina na početku ispitivanja. Prvi dio ispitivanja (4 tjedna) procjenjivao je odgovor bolesnika na sapropterin; drugi dio ispitivanja (do 7 godina praćenja) procjenjivao je neurokognitivnu funkciju s mjerama primjerenim dobi i nadzirao dugoročnu sigurnost u bolesnika koji odgovaraju na sapropterin. Bolesnici s već postojećim neurokognitivnim poremećajem ($\text{IQ} < 80$) isključeni su iz ovog ispitivanja. U prvi dio ispitivanja uključena su 93 bolesnika, dok je u drugi dio ispitivanja uključeno 65 bolesnika, od kojih je 49 (75%) bolesnika završilo ispitivanje, a 27 (42%) bolesnika pružilo je podatke o ukupnim IQ vrijednostima (FSIQ) u 7. godini.

Srednja vrijednost indeksa kontrole prehrane održavana je između 133 $\mu\text{mol/l}$ i 375 $\mu\text{mol/l}$ fenilalanina u krvi za sve starosne dobi u svim vremenskim točkama. Na početku liječenja, srednja vrijednost rezultata Bayley-III testa (102, $\text{SD}=9,1$, $n=27$), WPPSI-III testa (101, $\text{SD}=11$, $n=34$) i WISC-IV testa (113, $\text{SD}=9,8$, $n=4$) bila je unutar prosječnog raspona za normativnu populaciju.

Među 62 bolesnika s najmanje dvije FSIQ procjene, donja granica 95% intervala pouzdanosti srednje vrijednosti promjene tijekom prosječnog razdoblja od 2 godine bila je -1,6 bodova, unutar klinički očekivane varijacije od ± 5 bodova. Nisu zabilježene dodatne nuspojave povezane s dugoročnom primjenom sapropterina u djece mlađe od 7 godina.

Ograničen broj ispitivanja proveden je kod bolesnika s nedostatkom BH4 mlađih od 4 godine drugačijom formulacijom iste djelatne tvari (sapropterin) ili nekim drugim neregistriranim pripravkom BH4.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Sapropterin se apsorbira nakon peroralne primjene otopljene tablete, a maksimalna koncentracija u krvi (C_{max}) postiže se 3 do 4 sata nakon uzimanja natašte. Hrana ima utjecaj na brzinu i stupanj apsorpcije sapropterina. Apsorpcija sapropterina je veća nakon jako masnog, visoko kaloričnog obroka nego nakon gladovanja, što u prosjeku rezultira s 40-85% većom maksimalnom koncentracijom u krvi, postignutom 4 do 5 sati nakon uzimanja lijeka.

Apsolutna bioraspodivnost ili bioraspodivnost kod ljudi nakon peroralne primjene nije poznata.

Distribucija

U nekliničkim ispitivanjima sapropterin se primarno distribuira u bubrege, nadbubrežne žlijezde i jetru, što je procijenjeno mjerenjem koncentracija ukupnog i reduciranog biopterina. Kod štakora, nakon intravenskog davanja radioaktivno označenog sapropterina, pokazalo se da se radioaktivnost distribuira u fetusima. Izlučivanje ukupnog biopterina u mlijeko pokazano je kod štakora intravenskim putem. Nakon peroralne primjene 10 mg/kg sapropterindiklorida kod štakora, nije zamijećeno povećanje koncentracije ukupnog biopterina niti kod fetusa, niti u mlijeku.

Biotransformacija

Sapropterindiklorid se primarno metabolizira u jetri u dihidrobiopterin i biopterin. Budući da je sapropterindiklorid sintetička verzija prirodnog 6R-BH₄, razumno je očekivati da će imati isti metabolizam, uključujući i regeneraciju 6R-BH₄.

Eliminacija

Nakon intravenske primjene kod štakora sapropterindiklorid uglavnom se izlučuje u urin. Nakon peroralne primjene uglavnom se eliminira fecesom, a u manjem udjelu urinom.

Populacijska farmakokinetika

Analiza populacijske farmakokinetike sapropterina u bolesnika u dobi od rođenja do 49 godina pokazala je da je tjelesna težina jedina kovarijanca koja znatno utječe na njegov klirens ili volumen distribucije.

Interakcije lijeka

In vitro ispitivanja

In vitro, sapropterin nije inhibirao CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4/5, niti inducirao CYP1A2, 2B6 ili 3A4/5.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, postoji potencijal da sapropterindiklorid inhibira p-glikoprotein (P-gp) i protein rezistencije raka dojke (BCRP) u crijevima pri terapijskim dozama. Viša koncentracija sapropterina u crijevima potrebna je za inhibiciju BCRP-a nego za P-gp jer je potencija inhibicije u crijevima za BCRP (IC₅₀=267 μM) niža nego za P-gp (IC₅₀=158 μM).

In vivo ispitivanja

U zdravih ispitanika primjena jedne doze sapropterina pri maksimalnoj terapijskoj dozi od 20 mg/kg nije imala nikakvog učinka na farmakokinetiku jedne doze digoksina (P-gp supstrat) istodobno primijenjenog. Na temelju *in vitro* i *in vivo* rezultata, istodobna primjena sapropterina vjerojatno neće povećati sistemsku izloženost lijekovima koji su supstrati za BCRP.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije (CNS, respiratorni, kardiovaskularni i genitourinarni sustav) i reproduktivne toksičnosti.

Nakon kronične peroralne primjene sapropterindiklorida u maksimalnim dozama preporučenim za ljude ili malo većima, kod štakora je zabilježena povećana incidencija mikroskopskih morfoloških promjena bubrega (bazofilija sabirnih tubula).

Primijećeno je da je sapropterin blago mutagen u bakterijskim stanicama, a također je zabilježeno

povećanje aberacija kromosoma stanica pluća i jajnika kineskog hrčka. Međutim, kod *in vitro* testiranja na humanim limfocitima, kao i kod *in vivo* mikronukleusnih testiranja na miševima, sapropterin nije pokazao genotoksičnost.

Nije primijećena tumorogena aktivnost prilikom istraživanja oralne karcinogeneze kod miševa pri dozama do 250 mg/kg/dnevno (12,5 do 50 puta veće od raspona terapijske doze za ljude).

Povraćanje je primijećeno u ispitivanjima sigurnosne farmakologije kao i u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze. Smatra se da je povraćanje povezano s pH otopine koja sadrži sapropterin.

Nisu nađeni jasni pokazatelji teratogene aktivnosti kod štakora i zečeva pri dozama približno 3 do 10 puta većim od maksimalno preporučenih doza za ljude, prema tjelesnoj površini.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol (E421)
Kalijev citrat (E332)
Sukraloza (E955)
Askorbatna kiselina (E300)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Višeslojna vrećica od polietilentereftalata, aluminijska i polietilena, toplinski zavarena sa sve četiri strane. Unutarnji urez smješten je u kutu vrećice radi lakšeg otvaranja iste.

Jedna kutija sadrži 30 vrećica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Rukovanje

Nakon otapanja Sapropterin Dipharmapraška za oralnu otopinu u vodi, otopina je prozirna, bezbojna do žuta. Za upute za upotrebu vidjeti dio 4.2.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33
65549 Limburg a. d. Lahn
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16/02/2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Tiskana uputa o lijeku mora sadržavati naziv i adresu proizvođača odgovornog za puštanje u promet dotične serije.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU
KUTIJA I NALJEPNICA ZA BOCU**

1. NAZIV LIJEKA

Sapropterin Dipharma 100 mgtablete za oralnu otopinu
sapropterin dihydrochloride

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg sapropterindikloridašto odgovara 77 mg sapropterina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tableta za oralnu otopinu

30 tableta za oralnu otopinu
120 tableta za oralnu otopinu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta, nakon otapanja.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI

OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

[Samo na kutiji]
Sapropterin Dipharma 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR–2D BARKOD

[Samo na kutiji]
Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR–PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

[Samo na kutiji]
PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA 100 mg prašak za oralnu otopinu

1. NAZIV LIJEKA

Sapropterin Dipharma 100 mg prašak za oralnu otopinu

sapropterin dihydrochloride

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 100 mg sapropterindikloridašto odgovara 77 mg sapropterina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Lijek sadrži kalij. Za dodatne informacije vidjeti uputu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak za oralnu otopinu

30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta, nakon otapanja.

Vrećice za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1620/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sapropterin Dipharma 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR–2DBARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR–PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

VREĆICA 100mg prašak za oralnu otopinu

1. NAZIV LIJEKA

Sapropterin Dipharma 100 mg prašak za oralnu otopinu

sapropterin dihydrochloride

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA 500 mg prašak za oralnu otopinu

1. NAZIV LIJEKA

Sapropterin Dipharma 500 mg prašak za oralnu otopinu

sapropterin dihydrochloride

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 500 mg sapropterin dihidroklorida što odgovara 384 mg sapropterina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Lijek sadrži kalij. Za dodatne informacije vidjeti uputu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak za oralnu otopinu

30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta, nakon otapanja.

Vrećice za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIVI ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1620/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sapropterin Dipharma 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR–2DBARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR–PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

VREĆICA 500mg

1. NAZIV LIJEKA

Sapropterin Dipharma 500 mg prašak za oralnu otopinu

sapropterin dihydrochloride

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Sapropterin Dipharma100 mg tablete za oralnu otopinu sapropterindiklorid (sapropterin dihydrochloride)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Sapropterin Dipharma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sapropterin Dipharma
3. Kako uzimati Sapropterin Dipharma
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sapropterin Dipharma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Sapropterin Dipharma i za što se koristi

Sapropterin Dipharma sadrži djelatnu tvar sapropterin koja je sintetska kopija tetrahidrobiopterina (BH4), tvari koja se prirodno nalazi u ljudskom tijelu. BH4 je tijelu potreban za pretvaranje aminokiseline koja se naziva fenilalanin u drugu aminokiselinu koja se zove tirozin.

Sapropterin Dipharma se primjenjuje za liječenje hiperfenilalaninemije (HPA) ili fenilketonurije (PKU) u bolesnika svih dobi. HPA i PKU posljedica su prekomjerno visokih koncentracija fenilalanina u krvi koje mogu biti štetne. Sapropterin Dipharma smanjuje koncentraciju fenilalanina u nekih bolesnika koji odgovaraju na BH4 te može pomoći da se količina fenilalanina koja se uzima hranom poveća.

Ovaj se lijek također primjenjuje za liječenje nasljedne bolesti nedostatka BH4 u bolesnika svih dobi, kod kojih tijelo ne može proizvoditi dovoljno BH4. Zbog vrlo niske koncentracije BH4, tijelo ne može koristiti fenilalanin na ispravan način pa njegova koncentracija raste, što dovodi do štetnih učinaka. Sapropterin Dipharma nadomješta BH4 koji tijelo ne može proizvesti te se tako štetni višak fenilalanina u krvi smanjuje i povećava tolerancija na fenilalanin u prehrani.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sapropterin Dipharma

Nemojte uzimati Sapropterin Dipharma

- Ako ste alergični na sapropterin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Sapropterin Dipharma, osobito:

- ako imate 65 godina ili više
- ako imate problema s bubrezima ili jetrom
- ako ste bolesni. Za vrijeme bolesti posavjetujte se s Vašim liječnikom, jer se u tim razdobljima koncentracije fenilalanina u krvi mogu povećati
- ako ste skloni konvulzijama.

Za vrijeme liječenja lijekom Sapropterin Dipharma Vaš će liječnik tražiti pretrage krvi kako bi saznao koncentraciju fenilalanina i tirozina i kako bi, po potrebi, prilagodio dozu lijeka Sapropterin Dipharma ili Vašu prehranu.

Vaše liječenje djetetom morate nastaviti na način koji je propisao Vaš liječnik. Ne mijenjajte Vašu dijetu bez dogovora s Vašim liječnikom. Čak i ako uzimate Sapropterin Dipharma, možete razviti teška neurološka oštećenja ako Vam razine fenilalanina u krvi nisu dobro kontrolirane. Tijekom liječenja lijekom Sapropterin Dipharma, Vaš liječnik treba nastaviti pratiti razine fenilalanina u Vašoj krvi **kako biste bili sigurni da Vam razina fenilalanina u krvi nije previsoka ili preniska.**

Drugi lijekovi i Sapropterin Dipharma

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito trebate obavijestiti svog liječnika ako uzimate:

- levodopu (za liječenje Parkinsonove bolesti)
- lijekove za liječenje raka (npr. metotreksat)
- lijekove za liječenje bakterijskih infekcija (npr. trimetoprim)
- lijekove koji uzrokuju širenje krvnih žila (kao što je gliceriltrinitrat (GTN), izosorbiddinitrat (ISDN), natrijev nitroprusid (SNP), molsidomin i minoksidil).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste trudni, Vaš liječnik će Vam reći kako prikladno nadzirati koncentracije fenilalanina. Ako one nisu pod strogom kontrolom prije i tijekom trudnoće, to može biti štetno za Vas i Vaše dijete. Smanjeni unos fenilalanina hranom bit će pod nadzorom liječnika prije i tijekom trudnoće.

Ako stroga dijeta ne smanji primjereno količinu fenilalanina u Vašoj krvi, Vaš liječnik će razmotriti morate li uzimati ovaj lijek.

Ne biste trebali uzimati ovaj lijek ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se djelovanje lijeka Sapropterin Dipharma na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Sapropterin Dipharmasadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Sapropterin Dipharma

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Doziranje za fenilketonuriju (PKU)

Preporučena početna doza lijeka Sapropterin Dipharma u bolesnika s PKU je 10 mg za svaki kg tjelesne težine. Lijek Sapropterin Dipharma uzmite jednom dnevno za vrijeme jela, kako bi se povećala apsorpcija, te svakog dana u isto vrijeme, poželjno ujutro. Liječnik može prilagoditi dozu, obično između 5 i 20 mg dnevno na svaki kilogram tjelesne težine, ovisno o Vašem stanju.

Doziranje za nedostatak BH4

Preporučena početna doza lijeka Sapropterin Dipharma u bolesnika s nedostatkom BH4 je 2 do 5 mg na svaki kilogram tjelesne težine. Lijek Sapropterin Dipharma uzimajte za vrijeme jela, radi povećanja apsorpcije lijeka. Podijelite ukupnu dnevnu dozu na 2 ili 3 pojedinačna uzimanja tijekom dana. Liječnik može prilagoditi dozu do 20 mg na svaki kilogram tjelesne težine, ovisno o Vašem stanju.

Tablica ispod pokazuje primjer kako se izračunava odgovarajuća doza

Tjelesna težina (kg)	Broj tableta od 100 mg (doza od 10 mg/kg)	Broj tableta od 100 mg (doza od 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Način primjene

Za bolesnike s PKU, ukupnu dnevnu dozu treba uzimati jednom dnevno, svakog dana u isto vrijeme, poželjno ujutro.

Za bolesnike s nedostatkom BH4, ukupnu dnevnu dozu treba podijeliti na 2 ili 3 doze tijekom dana.

Primjena u svih bolesnika

Stavite propisani broj tableta u čašu ili šalicu s vodom točno onako kako je opisano u daljnjem tekstu i miješajte dok se tablete ne otope.

Otapanje tableta može potrajati nekoliko minuta. Otapanje možete ubrzati ako tablete zdrobite. U otopini mogu ostati vidljive male čestice, ali to neće utjecati na učinkovitost lijeka.

Otopinu lijeka Sapropterin Dipharma popijte uz obrok, unutar 15 do 20 minuta nakon pripreme otopine.

Primjena kod bolesnika tjelesne težine iznad 20 kg

Tablete stavite u čašu ili šalicu s vodom (120 do 240 ml) i miješajte dok se tablete ne otope.

Primjena kod djece tjelesne težine do 20 kg

Doza se temelji na tjelesnoj težini, te će se mijenjati kako dijete raste. Liječnik će Vam reći:

- koji je broj tableta lijeka Sapropterin Dipharma potreban za jednu dozu
- koja je količina vode potrebna za pripremu jedne doze lijeka Sapropterin Dipharma
- koju količinu otopine trebate dati Vašem djetetu kako bi dobilo propisanu dozu.

Vaše dijete mora popiti otopinu uz obrok.

Dajte svom djetetu propisanu količinu otopine unutar 15 do 20 minuta od pripreme otopine. Ako ne uspijete svom djetetu dati dozu unutar 15 do 20 minuta od otapanja tableta, morat ćete pripremiti novu otopinu jer se otopina ne smije primijeniti ako je prošlo više od 20 minuta od pripreme.

Pribor potreban za pripremu i davanje propisane doze lijeka Sapropterin Dipharma Vašem djetetu:

- količina tableta lijeka Sapropterin Dipharma potrebnih za jednu dozu
- čašica za lijek s mjernim oznakama za 20, 40, 60 i 80 ml
- čaša ili šalice
- mala žlica ili čisti pribor za miješanje
- štrcaljka za usta (s mjernim oznakama po 1 ml) (štrcaljka od 10 ml za primjenu volumena ≤ 10 ml ili štrcaljka od 20 ml za primjenu volumena > 10 ml).

Zamolite liječnika da Vam da čašicu za lijek za otapanje tableta i štrcaljku za usta od 10 ml ili 20 ml, ako ih nemate.

Koraci za pripremu i uzimanje Vaše doze:

- Stavite propisani broj tableta u čašicu za lijek. Natočite određenu količinu vode u čašicu za lijek, prema uputama Vašeg liječnika (npr. liječnik Vam je rekao da uporabite 20 ml za otapanje jedne tablete lijeka Sapropterin Dipharma). Provjerite poklapa li se količina tekućine s količinom koju je liječnik rekao da uporabite. Miješajte malom žlicom ili čistim priborom za

miješanje sve dok se tablete ne otope.

- Ako Vam je liječnik rekao da primijenite samo dio otopine, uronite vrh štrcaljke za usta u čašicu za lijek. Polako povlačite klip kako biste uvukli količinu koju Vam je rekao liječnik.
- Prenesite otopinu tako što ćete polako potiskivati klip sve dok ne istisnete svu otopinu iz štrcaljke za usta u čašu ili šalicu za primjenu (npr. ako Vam je liječnik rekao da otopite dvije tablete lijeka Sapropterin Dipharma u 40 ml vode i djetetu date 30 ml, morat ćete dvaput uporabiti štrcaljku za usta od 20 ml kako biste izvukli 30 ml (npr. 20 ml + 10 ml) otopine i prenijeli je u čašu ili šalicu za primjenu). Za primjenu volumena ≤ 10 ml uporabite štrcaljku za usta od 10 ml, a za primjenu volumena > 10 ml uporabite štrcaljku za usta od 20 ml.
- Ako je Vaše dijete premaleno da bi pilo iz čaše ili šalice, možete primijeniti otopinu pomoću štrcaljke za usta. Izvucite propisani volumen pripremljene otopine iz čašice za lijek i postavite vrh štrcaljke za usta u usta djeteta. Usmjerite vršak štrcaljke za usta prema obrazu djeteta. Polako potiskujte klip, tako da izlazi malo po malo tekućine, sve dok ne date svu otopinu iz štrcaljke za usta.
- Bacite svu preostalu otopinu. Izvadite klip iz tijela štrcaljke za usta. Isperite oba dijela štrcaljke za usta u čašicu za lijek toplom vodom i ostavite ih da se osuše na zraku. Kad štrcaljka za usta bude suha, vratite klip u tijelo štrcaljke. Štrcaljku za usta i čašicu za lijek spremite za sljedeću uporabu.

Ako uzmete više Sapropterin Dipharma nego što ste trebali

Ako uzmete veću količinu lijeka Sapropterin Dipharma od propisane, može doći do nuspojava koje uključuju glavobolju i omaglicu. Ako uzmete veću količinu lijeka Sapropterin Dipharma od propisane, odmah se obratite svojem liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Sapropterin Dipharma

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Sapropterin Dipharma

Nemojte prekinuti uzimati lijek Sapropterin Dipharma bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom, jer bi Vam se koncentracije fenilalanina u krvi mogle povećati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Zabilježeno je nekoliko slučajeva alergijskih reakcija (kao kožni osip i ozbiljne reakcije). Njihova učestalost nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Ako imate crvena, svrbljiva, izdignuta područja (koprivnjača) na koži, curenje nosa, brz ili nepravilan puls, oticanje jezika i grla, kihanje, piskanje, imate ozbiljne poteškoće pri disanju ili omaglicu, možda imate ozbiljne alergijske reakcije na lijek. Ako primijetite bilo koju navedenu nuspojavu, odmah obavijestite liječnika.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 od 10 osoba)

Glavobolja i curenje nosa.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti kod 1 od 10 osoba)

Grlobolja, nabreklost sluznice nosa i začepljeni nos, kašalj, proljev, povraćanje, bolovi u želucu, preniske koncentracije fenilalanina u nalazima krvi, probavne smetnje i osjećaj mučnine (vidjeti dio 2: „Upozorenja i mjere opreza“).

Nepoznate nuspojave (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Gastritis (upala sluznice želuca), ezofagitis (upala sluznice jednjaka).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Sapropterin Dipharma

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Sapropterin Dipharma sadrži

- Djelatna tvar je sapropterindiklorid. Jedna tableta sadrži 100 mg sapropterindiklorida što odgovara 77 mg sapropterina.
- Drugi sastojci su manitol (E421); kros повідон tip A, kopovidon K28, askorbatna kiselina (E300); natrijev stearilfumarat, riboflavin (E101), koloidni bezvodni silicijev dioksid (E551). Pogledajte dio 2. "Sapropterin Dipharma sadrži natrij".

Kako Sapropterin Dipharma izgleda i sadržaj pakiranja

Sapropterin Dipharma 100 mg tablete za oralnu otopinu su bijele do prljavo bijele boje, veličine oko 10 mm x 3,65 mm, okruglog oblika i imaju utisnutu oznaku „11“ na jednoj strani i urezom na drugoj strani.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

Sapropterin Dipharma je dostupan u bocama s navojnim zatvaračem sigurnim za djecu koji sadrži sredstvo za sušenje (silikagel).

Pakiranje sadrži 30 i 120 tableta za oralnu otopinu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

ili

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Sapropterin Dipharma 100 mg prašak za oralnu otopinu Sapropterin Dipharma 500 mg prašak za oralnu otopinu sapropterindiklorid (sapropterin dihydrochloride)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Sapropterin Dipharma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sapropterin Dipharma
3. Kako uzimati Sapropterin Dipharma
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sapropterin Dipharma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Sapropterin Dipharma i za što se koristi

Sapropterin Dipharma sadrži djelatnu tvar sapropterin koja je sintetska kopija tetrahidrobiopterina (BH4), tvari koja se prirodno nalazi u ljudskom tijelu. BH4 je tijelu potreban za pretvaranje aminokiseline koja se naziva fenilalanin u drugu aminokiselinu koja se zove tirozin.

Sapropterin Dipharma se primjenjuje za liječenje hiperfenilalaninemije (HPA) ili fenilketonurije (PKU) u bolesnika svih dobi. HPA i PKU posljedica su prekomjerno visokih koncentracija fenilalanina u krvi koje mogu biti štetne. Sapropterin Dipharma smanjuje koncentraciju fenilalanina u nekih bolesnika koji odgovaraju na BH4 te može pomoći da se količina fenilalanina koja se uzima hranom poveća.

Ovaj se lijek također primjenjuje za liječenje nasljedne bolesti nedostatka BH4 u bolesnika svih dobi, kod kojih tijelo ne može proizvoditi dovoljno BH4. Zbog vrlo niske koncentracije BH4, tijelo ne može koristiti fenilalanin na ispravan način pa njegova koncentracija raste, što dovodi do štetnih učinaka. Sapropterin Dipharma nadomješta BH4 koji tijelo ne može proizvesti te se tako štetni višak fenilalanina u krvi smanjuje i povećava tolerancija na fenilalanin u prehrani.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sapropterin Dipharma

Nemojte uzimati Sapropterin Dipharma

- Ako ste alergični na sapropterin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Sapropterin Dipharma, osobito:

- ako imate 65 godina ili više
- ako imate problema s bubrezima ili jetrom
- ako ste bolesni. Za vrijeme bolesti posavjetujte se s Vašim liječnikom, jer se u tim razdobljima koncentracije fenilalanina u krvi mogu povećati
- ako ste skloni konvulzijama.

Za vrijeme liječenja lijekom Sapropterin Dipharma Vaš će liječnik tražiti pretrage krvi kako bi saznao koncentraciju fenilalanina i tirozina i kako bi, po potrebi, prilagodio dozu lijeka Sapropterin Dipharma ili Vašu prehranu.

Vaše liječenje djetetom morate nastaviti na način koji je propisao Vaš liječnik. Ne mijenjajte Vašu dijetu bez dogovora s Vašim liječnikom. Čak i ako uzimate lijek Sapropterin Dipharma, možete razviti teška neurološka oštećenja ako Vam razine fenilalanina u krvi nisu dobro kontrolirane. Tijekom liječenja lijekom Sapropterin Dipharma, Vaš liječnik treba nastaviti pratiti razine fenilalanina u Vašoj krvi **kako biste bili sigurni da Vam razina fenilalanina u krvi nije previsoka ili preniska.**

Drugi lijekovi i Sapropterin Dipharma

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito trebate obavijestiti svog liječnika ako uzimate:

- levodopu (za liječenje Parkinsonove bolesti)
- lijekove za liječenje raka (npr. metotreksat)
- lijekove za liječenje bakterijskih infekcija (npr. trimetoprim)
- lijekove koji uzrokuju širenje krvnih žila (kao što je gliceriltrinitrat (GTN), izosorbiddinitrat (ISDN), natrijev nitroprusid (SNP), molsidomin i minoksidil).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste trudni, Vaš liječnik će Vam reći kako prikladno nadzirati koncentracije fenilalanina. Ako one nisu pod strogom kontrolom prije i tijekom trudnoće, to može biti štetno za Vas i Vaše dijete. Smanjeni unos fenilalanina hranom bit će pod nadzorom liječnika prije i tijekom trudnoće.

Ako stroga dijeta ne smanji primjereno količinu fenilalanina u Vašoj krvi, Vaš liječnik će razmotriti morate li uzimati ovaj lijek.

Ne biste trebali uzimati ovaj lijek ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se djelovanje lijeka Sapropterin Dipharma na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Sapropterin Dipharmasadrži kalij

Sapropterin Dipharma 100 mg prašak za oralnu otopinu

Ovaj lijek sadrži 0,3 mmol (11,7 mg) kalija po vrećici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

Sapropterin Dipharma 500 mg prašak za oralnu otopinu

Ovaj lijek sadrži 1,6 mmol (62,6 mg) kalija po vrećici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

3. Kako uzimati Sapropterin Dipharma

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Sapropterin Dipharma 500 mg je namijenjen samo bolesnicima tjelesne težine iznad 25 kg.

Doziranje za fenilketonuriju (PKU)

Preporučena početna doza lijeka Sapropterin Dipharmau bolesnika s PKU je 10 mg za svaki kg

tjelesne težine. Sapropterin Dipharma uzimate jednom dnevno za vrijeme jela, kako bi se povećala apsorpcija, te svakog dana u isto vrijeme, poželjno ujutro. Liječnik može prilagoditi dozu, obično između 5 i 20 mg dnevno na svaki kilogram tjelesne težine, ovisno o Vašem stanju.

Doziranje za nedostatak BH4

Preporučena početna doza lijeka Sapropterin Dipharma u bolesnika s nedostatkom BH4 je 2 do 5 mg na svaki kilogram tjelesne težine. Lijek Sapropterin Dipharma uzimajte za vrijeme jela, radi povećanja apsorpcije lijeka. Podijelite ukupnu dnevnu dozu na 2 ili 3 pojedinačna uzimanja tijekom dana. Liječnik može prilagoditi dozu do 20 mg na svaki kilogram tjelesne težine, ovisno o Vašem stanju.

Tablica ispod pokazuje primjer kako se izračunava odgovarajuća doza.

Tjelesna težina (kg)	Broj vrećica od 100 mg (doza od 10 mg/kg)	Broj vrećica od 100 mg (doza 20 mg/kg)	Broj vrećica od 500 mg (doza od 10 mg/kg)	Broj vrećica od 500 mg (doza od 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

Način primjene

Za bolesnike s PKU, ukupnu dnevnu dozu treba uzimati jednom dnevno, svakog dana u isto vrijeme, poželjno ujutro.

Za bolesnike s nedostatkom BH4, ukupnu dnevnu dozu treba podijeliti na 2 ili 3 doze tijekom dana.

Primjena u bolesnika tjelesne težine iznad 20 kg

Morate znati koju Vam je dozu praška Sapropterin Dipharma liječnik propisao.

Sapropterin Dipharma 100 mg prašak za oralnu otopinu

Za više doze, Vaš liječnik također može propisati lijek Sapropterin Dipharma 500 mg prašak za oralnu otopinu.

Sapropterin Dipharma 500 mg prašak za oralnu otopinu

Za točnu dozu, Vaš liječnik također može propisati lijek Sapropterin Dipharma 100 mg prašak za oralnu otopinu.

Morate znati trebate li uzimati Sapropterin Dipharma 100 mg ili 500 mg prašak za oralnu otopinu ili oba lijeka kako biste pripremili svoju dozu.

Vrećice otvorite tek kada ste ih spremni upotrijebiti.

Priprema vrećice(a)

- Vrećicu(e) Sapropterin Dipharma praška za oralnu otopinu otvorite presavijanjem i cijepanjem ili rezanjem po točkastoj crti u gornjem dijelu vrećice.
- Sadržaj vrećice(a) istresite u 120 ml do 240 ml vode. Nakon što Sapropterin Dipharma prašak otopite u vodi, otopina mora biti prozirna, bezbojna do žute boje.

Uzimanje lijeka

- Otopinu popijte unutar 30 minuta.

Primjena kod djece tjelesne težine do 20 kg

Za djecu tjelesne težine do 20 kg upotrebljavajte samo vrećice od 100 mg za pripremu lijeka Sapropterin Dipharma.

Doza se temelji na tjelesnoj težini, te će se mijenjati kako dijete raste. Liječnik će Vam reći:

- koji je broj vrećica od 100 mg lijeka Sapropterin Dipharma potreban za jednu dozu
- koja je količina vode potrebna za pripremu jedne doze lijeka Sapropterin Dipharma
- koju količinu otopine trebate dati Vašem djetetu kako bi dobilo propisanu dozu.

Vaše dijete otopinu mora popiti uz obrok.

Dajte svom djetetu propisanu količinu otopine unutar 30 minuta od pripreme otopine. Ako ne uspijete svom djetetu dati dozu unutar 30 minuta od otapanja praška, morat ćete pripremiti novu otopinu jer se otopina ne smije primijeniti ako je prošlo više od 30 minuta od pripreme.

Pribor potreban za pripremu i davanje propisane doze lijeka Sapropterin Dipharma Vašem djetetu:

- broj vrećica od 100 mg lijeka Sapropterin Dipharma potrebnih za jednu dozu
- čašica za lijek s mjernim oznakama za 20, 40, 60 i 80 ml
- čaša ili šalica
- mala žlica ili čisti pribor za miješanje
- štrcaljka za usta (s mjernim oznakama po 1 ml) (štrcaljka od 10 ml za primjenu volumena ≤ 10 ml ili štrcaljka od 20 ml za primjenu volumena > 10 ml).

Zamolite liječnika da Vam da čašicu za lijek za otapanje praška i štrcaljku za usta od 10 ml ili 20 ml, ako ih nemate.

Koraci za pripremu i uzimanje Vaše doze:

- Stavite propisani broj vrećica od 100 mg lijeka Sapropterin Dipharma u čašicu za lijek. Natočite određenu količinu vode u čašicu za lijek, prema uputama Vašeg liječnika (npr. liječnik Vam je rekao da uporabite 20 ml za otapanje jedne vrećice lijeka Sapropterin Dipharma). Provjerite poklapa li se količina tekućine s količinom koju je liječnik rekao da uporabite. Miješajte malom žlicom ili čistim priborom za miješanje sve dok se prašak ne otopi. Nakon što prašak otopite u vodi, otopina mora biti prozirna, bezbojna do žute boje.
- Ako Vam je liječnik rekao da primijenite samo dio otopine, uronite vrh štrcaljke za usta u čašicu za lijek. Polako povlačite klip kako biste uvukli količinu koju Vam je rekao liječnik.
- Prenesite otopinu tako što ćete polako potiskivati klip sve dok ne istisnete svu otopinu iz štrcaljke za ustau čašu ili šalicu za primjenu (npr. ako Vam je liječnik rekao da otopite dvije vrećice od 100 mg lijeka Sapropterin Dipharma u 40 ml vode i djetetu date 30 ml, morat ćete dvaput uporabiti štrcaljku za usta od 20 ml kako biste izvukli 30 ml (npr. 20 ml + 10 ml) otopine i prenijeli ih u čašu ili šalicu za primjenu). Za primjenu volumena ≤ 10 ml uporabite štrcaljku za usta od 10 ml, a za primjenu volumena > 10 ml uporabite štrcaljku za usta od 20 ml.
- Ako je Vaše dijete premaleno da bi pilo iz čaše ili šalice, možete primijeniti otopinu s pomoću štrcaljke za usta. Izvucite propisani volumen pripremljene otopine iz čašice za lijek i postavite vrh štrcaljke za ustau usta djeteta. Usmjerite vršak štrcaljke za ustaprema obrazu djeteta. Polako potiskujte klip, tako da izlazi malo po malo tekućine, sve dok ne date svu otopinu iz štrcaljke za usta.
- Bacite svu preostalu otopinu. Izvadite klip iz tijela štrcaljke za usta. Isperite oba dijela štrcaljke za ustai čašicu za lijek toplom vodom i ostavite ih da se osuše na zraku. Kad štrcaljka za usta bude suha, vratite klip u tijelo štrcaljke. Štrcaljku za usta i čašicu za lijek spremite za sljedeću uporabu.

Ako uzmete više Sapropterin Dipharma nego što ste trebali

Ako uzmete veću količinu lijeka Sapropterin Dipharma od propisane, može doći do nuspojava koje uključuju glavobolju i omaglicu. Ako uzmete veću količinu lijeka Sapropterin Dipharma od propisane, odmah se obratite svojem liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Sapropterin Dipharma

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Sapropterin Dipharma

Nemojte prekinuti uzimati lijek Sapropterin Dipharma bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom, jer bi Vam se koncentracije fenilalanina u krvi mogle povećati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Zabilježeno je nekoliko slučajeva alergijskih reakcija (kao kožni osip i ozbiljne reakcije). Njihova učestalost nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Ako imate crvena, svrbljiva, izdignuta područja (koprivnjača) na koži, curenje nosa, brz ili nepravilan puls, oticanje jezika i grla, kihanje, piskanje, imate ozbiljne poteškoće pri disanju ili omaglicu, možda imate ozbiljne alergijske reakcije na lijek. Ako primijetite bilo koju navedenu nuspojavu, odmah obavijestite liječnika.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 od 10 osoba)
Glavobolja i curenje nosa.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti kod 1 od 10 osoba)
Grlobolja, nabreklost sluznice nosa i začepljeni nos, kašalj, proljev, povraćanje, bolovi u želucu, preniske koncentracije fenilalanina u nalazima krvi, probavne smetnje i osjećaj mučnine (vidjeti dio 2: „Upozorenja i mjere opreza“).

Nepoznate nuspojave (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Gastritis (upala sluznice želuca), ezofagitis (upala sluznice jednjaka).

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Sapropterin Dipharma

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vrećici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Sapropterin Dipharma sadrži

- Djelatna tvar je sapropterindiklorid.
Sapropterin Dipharma 100 mg: Jedna vrećica sadrži 100 mg sapropterindiklorida što odgovara 77 mg sapropterina.
Sapropterin Dipharma 500 mg: Jedna vrećica sadrži 500 mg sapropterindiklorida što odgovara 384 mg sapropterina.

- Drugi sastojci su manitol (E421); kalijev citrat (E332), sukraloza (E955), askorbatna kiselina (E300). Pogledajte dio 2. "Sapropterin Dipharma sadrži kalij".

Kako Sapropterin Dipharma izgleda i sadržaj pakiranja

Prašak za oralnu otopinu je bijele do svijetložute boje. Prašak je pakiran u vrećice koje sadrže 100 mg ili 500 mg sapropterindiklorida.

Jedna kutija sadrži 30 vrećica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

ili

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.