

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sapropterin Dipharma 100 mg tirpinamosios tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tirpinamojoje tabletėje yra 100 mg sapropterino dihidrochlorido (*sapropterini dihydrochloridum*) atitinkančio 77 mg sapropterino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tirpinamoji tabletė

Balta – balkšva, apie 10 mm x 3,65 mm, apvali tabletė su „11“ įspaudu vienoje pusėje ir vagele kitoje pusėje.

Vagelė nėra skirta tabletei perlaužti.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Sapropterin Dipharma skirtas suaugusių žmonių bei bet kokio amžiaus vaikų, sergančių fenilketonurija (FKU), hiperfenilalaninemijos (HFA) gydymui. Gydomi tik tie pacientai, kurie reaguoja į tokį gydymą (žr. 4.2. skyrių).

Sapropterin Dipharma taip pat skiriamas suaugusių žmonių bei įvairaus amžiaus vaikų, kuriems buvo nustatytas tetrahidrobiopterino (BH4) trūkumas, hiperfenilalaninemijos (HFA) gydymui. Gydomi tik tie pacientai, kurie reaguoja į tokį gydymą (žr. 4.2 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą sapropterino dihidrochloridu privalo pradėti skirti ir prižiūrėti gydytojas, turintis patirties gydant FKU bei BH4 trūkumą.

Vartojant šį vaistinį preparatą, būtina kartu su maistu gaunamo fenilalanino bei bendrojo baltymo kiekio kontrolė, siekiant užtikrinti reikiamą fenilalanino kiekį kraujyje bei mitybinį balansą.

Kadangi HFA dėl FKU ar BH4 trūkumo yra lėtinė būklė, Sapropterin Dipharma, jeigu nustatyta, kad pacientas reaguoja į gydymą, numatoma vartoti ilgą laiką. (žr. 5.1 skyrių)

#### Dozavimas

##### FKU

Pradinė sapropterino dihidrochlorido dozė FKU sergantiems suaugusiems pacientams ir vaikams yra 10 mg/kg kūno svorio vieną kartą per parą. Dozė, norint pasiekti ir palaikyti reikiamą, gydytojo nustatytą fenilalanino kiekį kraujyje, apskaičiuojama nuo 5 iki 20 mg/kg kūno svorio per parą.

##### BH4 trūkumas

Pradinė sapropterino dihidrochlorido dozė suaugusiems žmonėms ir vaikams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, yra nuo 2 iki 5 mg/kg kūno svorio visa dozė per parą. Dozė galima koreguoti iki 20 mg/kg visos dozės per parą.

Sapropterin Dipharma tiekiamas 100 mg tabletėmis. Pagal kūno masę apskaičiuotą paros dozę reikia apvalinti iki artimiausių 100 mg. Pavyzdžiui, apskaičiuota 401–450 mg dozė apvalinama iki 400 mg, kuriuos atitinka 4 tabletės. Apskaičiuota 451–499 mg dozė apvalinama iki 500 mg, kuriuos atitinka 5 tabletės.

#### Dozės koregavimas

Gydymas sapropterinu fenilalanino kiekį kraujyje gali sumažinti žemiau siekiamo terapinio lygio. Gali prireikti koreguoti sapropterino dihidrochlorido dozę arba keisti su maistu gaunamo fenilalanino kiekį tam, kad fenilalanino kiekis kraujyje pasiektų ir išlaikytų norimame terapiniame diapazone.

Fenilalanino ir tirozino kiekis kraujyje, ypač vaikų populiacijoje, turi būti tiriamas praėjus vienai arba dviem savaitėms po kiekvieno dozės keitimo ir po to dažnai tikrinamas kontroliuojant gydančiam gydytojui.

Jeigu gydant sapropterino dihidrochloridu pastebima, kad fenilalanino kiekio kraujyje reguliavimas yra nepakankamas, prieš apsisprendžiant keisti sapropterino dozę, reikia įsitikinti, ar pacientas griežtai laikėsi paskirto gydymo ir dietos.

Nutraukti gydymą galima tik prižiūrint gydytojui. Pacientą gali prireikti dažniau tikrinti, kadangi fenilalanino kiekis kraujyje gali padidėti. Norint išlaikyti fenilalanino kiekį kraujyje norimame terapiniame diapazone gali būti reikalingas dietos modifikavimas.

#### Atsako nustatymas

Ypač svarbu gydymą pradėti vartoti kuo anksčiau, kad dėl nuolatinio fenilalanino pertekliaus kraujyje neatsirastų negrįžtamų neurologinių sutrikimų klinikinių požymių vaikams ir kognityvinių bei psichikos sutrikimų suaugusiems žmonėms.

Atsakas į šį vaistinį preparatą apibrėžiamas fenilalanino kiekio kraujyje sumažėjimu. Fenilalanino kiekį kraujyje reikia tikrinti prieš pradėdant vartoti sapropterino dihidrochloridą ir praėjus vienai rekomenduojamos pradinės dozės vartojimo savaitei. Jei nustatomas nepakankamas fenilalanino kiekio kraujyje mažėjimas, dozę kas savaitę galima didinti ne daugiau kaip iki 20 mg/kg kūno svorio per parą, tęsiant visą pirmąjį mėnesį kas savaitę atliekamus fenilalanino kiekio kraujyje matavimus. Šiuo laikotarpiu reikia palaikyti vienodą su maistu gaunamo fenilalanino kiekį.

Patenkinamu atsaku laikoma, jeigu fenilalanino kiekis kraujyje sumažėjo  $\geq 30$  procentų, arba, jeigu pasiekiamas gydančio gydytojo kiekvienam pacientui individualiai nustatytas fenilalanino kiekis. Pacientai, kuriems minėtas atsakas per aukščiau aprašytą vieno mėnesio bandomąjį periodą nepasireiškia, laikomi nereaguojančiais, šių pacientų gydyti sapropterino dihidrochloridu negalima ir sapropterino dihidrochlorido vartojimą reikia nutraukti.

Nustačius paciento atsaką į šį vaistinį preparatą, priklausomai nuo atsako stiprumo, dozę reikia parinkti nuo 5 iki 20 mg/kg kūno svorio per parą.

Fenilalanino ir tirozino kiekį kraujyje rekomenduojama tirti kiekvieną kartą pakeitus dozę, praėjus vienai arba dviem savaitėms. Ir vėliau, kontroliuojant gydančiam gydytojui, šie tyrimai atliekami dažnai.

Sapropterino dihidrochloridugydomi pacientai ir toliau privalo laikytis griežtos fenilalanino dietos bei reguliariai tikrintis klinikinę būklę (fenilalanino ir tirozino kiekio kraujyje nustatymas, maisto medžiagų įsisavinimo matavimas, psichomotorinės raidos įvertinimas).

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyvi pacientai*

Sapropterino dihidrochlorido saugumas ir veiksmingumas vyresniems kaip 65 metų pacientams neištirti. Senyviems pacientams vaistinio preparato turi būti skiriama atsargiai.

##### *Pacientai, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi*

Sapropterino dihidrochlorido saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra inkstų arba kepenų nepakankamumas, neištirti. Tokiems pacientams vaistinio preparato turi būti skiriama atsargiai.

#### *Vaikų populiacija*

Dozavimas yra toks pat suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams.

#### Vartojimo metodas

Gerti po ištirpinimo

Sapropterin Dipharma tabletės vartotinos su maistu norint padidinti vaisto absorbciją.

FKU sergantiems pacientams Sapropterin Dipharma turėtų būti skiriamas kaip vienkartinė paros dozė, vartotina kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, geriausiai ryte.

Pacientams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, visą paros dozę reikia dalyti į 2 ar 3 dalis ir tolygiai paskirstyti.

Gydymui skirtų tablečių skaičius suberiamas į stiklinę arba taurelę vandens ir maišoma, kol ištirps. Tam gali prireikti kelių minučių. Norint greičiau ištirpinti tabletes, jas galima susmulkinti. Tirpale gali atsirasti vaistinio preparato veiksmingumui nesvarbių smulkių nuosėdų. Tirpalą reikia išgerti per 15–20 minučių.

#### *Pacientai, kurių kūno svoris didesnis nei 20 kg*

Gydymui skirtų tablečių skaičius suberiamas į stiklinę arba taurelę vandens (120–240 ml) ir maišoma, kol ištirps.

#### *Vaikai, kurių kūno svoris neviršija 20 kg*

Sapropterin Dipharma pakuotėje nėra matavimo priemonių, reikalingų dozavimui vaikams, kurių kūno svoris neviršija 20 kg (t. y. taurelės, sugraduotos 20, 40, 60, 80 ml padalomis, 10 ml ir 20 ml geriamųjų švirkštų, sugraduotų 1 ml padalomis). Šios priemonės tiekiamos specializuotiems vaikų įgimtų medžiagų apykaitos sutrikimų centrams, kad jos būtų pateikiamos pacientų globėjams.

Priklausomai nuo dozės (mg/kg per parą), atitinkamą tablečių kiekį reikia ištirpinti vandens tūryje, kuris nurodytas 1–4 lentelėse, tuo tarpu skiriamo tirpalo tūris apskaičiuojamas pagal skirtą visą paros dozę. Gydymui paskirta 2, 5, 10 ir 20 mg/kg per parą tablečių dozė suberiama į taurelę (kuri yra atitinkamai sugraduota 20, 40, 60 ir 80 ml padalomis), įpilamas vandens kiekis, nurodytas 1–4 lentelėse, ir maišoma, kol ištirps.

Jeigu reikia vartoti tik dalį šio tirpalo, reikia naudoti geriamąjį švirkštą skiriamam tirpalo tūriui ištraukti. Tada tirpalas gali būti perkeltas į kitą taurelę, skirtą vaistiniam preparatui vartoti. Mažiesiems kūdikiams galima vartoti į burną geriamuoju švirkštu. 10 ml geriamasis švirkštas turi būti naudojamas ≤ 10 ml tūrio vartojimui, 20 ml geriamasis švirkštas > 10 ml tūrio vartojimui.

#### **1 lentelė. 2 mg/kg per parą dozavimo lentelė vaikams, sveriantiems iki 20 kg**

Svoris (kg)	Visa dozė (mg/parą)	Ištirpinamų tablečių kiekis (tik 100 mg stiprumui)	Tirpalo tūris (ml)	Skiriamo tirpalo tūris (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

\* Atitinka visos paros dozės tūrį.

Neapnaudotą tirpalą išpilkite per 20 minučių nuo tablečių ištirpinimo.

### 2 lentelė. 5 mg/kg per parą dozavimo lentelė vaikams, sveriantiems iki 20 kg

Svoris (kg)	Visa dozė (mg/parą)	Ištirpinamų tablečių kiekis (tik 100 mg stiprumui)	Tirpalo tūris (ml)	Skiriamo tirpalo tūris (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

\* Atitinka visos paros dozės tūrį.

Neapnaudotą tirpalą išpilkite per 20 minučių nuo tablečių ištirpinimo.

### 3 lentelė. 10 mg/kg per parą dozavimo lentelė vaikams, sveriantiems iki 20 kg

Svoris (kg)	Visa dozė (mg/parą)	Ištirpinamų tablečių kiekis (tik 100 mg stiprumui)	Tirpalo tūris (ml)	Skiriamo tirpalo tūris (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

\* Atitinka visos paros dozės tūrį.

Nepanaudotą tirpalą išpilkite per 20 minučių nuo tablečių ištirpinimo.

#### 4 lentelė. 20 mg/kg per parą dozavimo lentelė vaikams, sveriantiems iki 20 kg

Svoris (kg)	Visa dozė (mg/parą)	Ištirpinamų tablečių kiekis (tik 100 mg stiprumui)	Tirpalo tūris (ml)	Skiriamo tirpalo tūris (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

\*Atitinka visos paros dozės tūrį.

Nepanaudotą tirpalą išpilkite per 20 minučių nuo tablečių ištirpinimo.

Norint išvalyti, reikia išimti stūmoklį iš geriamojo švirkšto cilindro. Abi geriamojo švirkšto dalis ir taurelę reikia nuplauti šiltu vandeniu ir išdžiovinti ore. Kai geriamasis švirkštas bus sausas, reikia vėl įstatyti stūmoklį į cilindrą. Geriamąjį švirkštą ir taurelę reikia pasilikti iki kito naudojimo.

### 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Dietos laikymasis

Sapropterino dihidrochloridu gydomi pacientai ir toliau privalo laikytis griežtos dietos dėl fenilalanino bei reguliariai tirtis klinikinę būklę (fenilalanino ir tirozino kiekio kraujyje nustatymas, maisto medžiagų įsisavinimo matavimas, psichomotorinės raidos įvertinimas).

## Mažas fenilalanino ir tirozino kiekis kraujyje

Nuolatiniai arba pasikartojantys fenilalanino-tirozino-dihidroksi-L-fenilalanino (DOPA) metabolinio kelio sutrikimai gali nulemti kūno baltymų ir nervų signalo nešiklių (neurotransmiterų) sintezės trūkumą. Užsitęsusi fenilalanino ir tirozino kraujyje trūkumo būseną kūdikystėje susijusi su sutrikusiu neurologiniu vystymusi. Vartojant sapropterino dihydrochloridą būtina kontroliuoti su maistu gaunamą fenilalanino bei bendrojo baltymo kiekį, siekiant užtikrinti reikiamą fenilalanino ir tirozino kiekį kraujyje bei mitybinį balansą.

## Sveikatos sutrikimai

Sergant rekomenduojama gydytojo konsultacija, kadangi gali padidėti fenilalanino kiekis kraujyje.

## Traukuliai

Pacientams, gydomiems levodopa, sapropterino dihydrochloridą reikia skirti atsargiai. Levodopą ir sapropteriną kartu vartojusiems pacientams, kuriems trūksta BH<sub>4</sub>, pastebėta traukulių priepuolių, traukulių priepuolių pasunkėjimo, padidėjusio jaudrumo ir dirglumo atvejų (žr. 4.5 skyrių).

## Gydymo nutraukimas

Nutraukus gydymą galimas pablogėjimas, kuris pasireiškia didesniu nei prieš pradėdant gydymą fenilalanino kiekiu kraujyje.

## Sudėtyje esantis natriis

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Nors kartu skiriamų dihidrofolato reduktazės inhibitorių (pvz., metotreksato, trimetoprimo) sąveika netirta, tokie vaistai gali paveikti BH<sub>4</sub> metabolizmą. Kartu su sapropterino dihydrochloridu tokius vaistinius preparatus rekomenduojama skirti atsargiai.

BH<sub>4</sub> yra azoto oksido sintetazės kofaktorius. Sapropterino dihydrochloridą vartoti reikia atsargiai su visais, taip pat ir lokaliai vartojimui skirtais vaistiniais preparatais, kurie, keisdami azoto oksido (NO) metabolizmą ir veikimą, praplečia kraujagysles, tarp jų ir įprastais NO donorais (pvz., gliceriltrinitratu (GTN), izosorbiddinitratu (ISDN), natrio nitroprusidu (NNP), molsidominu), 5 tipo fosfodiesterazės (FDE-5) slopikliais ir minoksidiliu.

Pacientams, gydomiems levodopa, sapropterino dihydrochloridą reikėtų skirti atsargiai. Levodopą ir sapropteriną kartu vartojusiems pacientams, kuriems trūksta BH<sub>4</sub>, pastebėta traukulių priepuolių, traukulių priepuolių pasunkėjimo, padidėjusio jaudrumo ir dirglumo atvejų.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Duomenų apie sapropterino dihydrochloridą vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam periodui neparodė.

Turimi FKU sergančių moterų nėštumų ir naujagimių (nuo 300 iki 1 000) duomenys, gauti atlikus fenilalaniną sergančių motinų kolektyvinį tyrimą, apie su liga susijusią riziką motinai ir (arba) embrionui ar vaisiui parodė, kad nekontroliuojamas didesnis nei 600 μmol/l fenilalanino kiekis yra susijęs su labai dideliu neurologinių, širdies, veido dismorfizmo ir augimo sutrikimų dažniu.

Todėl prieš pastojant ir nėštumo metu būtina griežta fenilalanino kiekio motinos kraujyje kontrolė. Jeigu prieš pastojant ir nėštumo metu fenilalanino kiekis motinos kraujyje nėra griežtai kontroliuojamas, tai gali pakenkti ir motinai, ir vaisiui. Šioje pacientų grupėje, prieš pastojant ir nėštumo metu, geriausias pasirinkimas yra prižiūrint gydytojui apriboti su maistu gaunamo fenilalanino suvartojimą.

Sapropterino dihidrochloridas skiriamas tik tuo atveju, jeigu griežtas dietos laikymasis nepakankamai sumažina fenilalanino kiekį kraujyje. Nėščioms moterims skiriama atsargiai.

#### Žindymas

Nežinoma, ar sapropterinas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Sapropterino dihidrochloridas neturi būti vartojamas žindymo metu.

#### Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu sapropterino poveikis patinų ir patelių vaisingumui nenustatytas.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Sapropterino dihidrochloridas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Maždaug 35 % iš 579 4 metų arba vyresnių pacientų, gydytų sapropterino dihidrochloridu (5-20 mg/kg kūno svorio per parą), klinikiniuose sapropterino tyrimuose patyrė šalutinį poveikį. Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos yra galvos skausmas ir rinorėja.

Kitame klinikiniame tyrime maždaug 30 % iš 27 jaunesnių nei 4 metų amžiaus vaikų, gydytų sapropterino dihidrochloridu (10 arba 20 mg/kg per parą), patyrė nepageidaujamų reakcijų. Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos yra sumažėjęs aminorūgščių kiekis (hipofenilalaninemija), vėmimas ir rinitas.

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Centriniuose klinikiniuose sapropterino tyrimuose ir po pateikimo į rinką nustatytos nepageidaujamos reakcijos pateiktos lentelėje.

Žemiau pateikti apibrėžimai taikomi toliau naudojamai dažnio terminologijai: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ), nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

#### Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant sunkias alergines reakcijas) ir išbėrimą.

#### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažni: hipofenilalaninemija.

#### Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: galvos skausmas.



### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Labai dažni: rinorėja.  
Dažni: ryklės ir gerklų skausmas, užsikimšusi nosis, kosulys.

### Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, dispepsija, pykinimas.  
Nežinomi: gastritas, ezofagitas.

### Vaikų populiacija

Vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas iš esmės buvo panašūs kaip ir suaugusiems pacientams.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Paskyrus didesnę nei rekomenduojamą 20 mg/kg/parai sapropterino dihidrochlorido dozę buvo pranešta apie galvos skausmą ir svaigimą. Perdozavimas gydomas atsižvelgiant į simptomus. Atliekant vienos 100 mg/kg didesnės nei terapinės dozės (5 kartus didesnė už maksimalią rekomenduojamą dozę) tyrimą, pastebėtas QT intervalo sutrumpėjimas (–8,32 ms). Tai turėtų būti įvertinta gydant pacientus, turinčius trumpą QT intervalą (pvz., pacientus su šeiminiu trumpojo QT sindromu).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo trakto ir metabolizmo produktai, įvairūs virškinimo trakto ir metabolizmo produktai, ATC kodas – A16AX07

### Veikimo mechanizmas

Hiperfenilalaninemija (HPA) diagnozuojama kaip nenormaliai padidėjęs fenilalanino kiekis kraujyje ir paprastai atsiranda dėl autosominės recesyvinės mutacijos genuose, koduojančiuose fenilalanino hidroksilazę (fenilketonurijos, FKU atveju) arba fermentus, dalyvaujančius 6R-tetrahydrobiopterino (6R-BH4) biosintezėje ar regeneracijoje (BH4 trūkumo atveju). BH4 trūkumą nulemia daugelis sutrikimų, atsirandančių dėl mutacijų arba delecijų viename iš genų, koduojančių vieną iš penkių fermentų, kurie dalyvauja BH4 biosintezėje arba metabolizme. Abiem atvejais fenilalaninas neefektyviai verčiamas į tirozino aminorūgštį, todėl kraujyje didėja fenilalanino kiekis.

Sapropterinas yra sintetinis variantas natūraliai organizme randamo 6R-BH4, kuris yra fenilalanino, tirozino ir triptofano hidroksilazių kofaktorius.

Sapropterino dihidrochloridą skiriant pacientams, sergantiems BH4 reaguojančia į gydymą FKU forma, siekiama sustiprinti fenilalanino hidroksilazės su defektais aktyvumą ir tuo pačiu padidinti arba atstatyti fenilalanino oksidacinį metabolizmą, kurio pakaktų sumažinti arba palaikyti normalų fenilalanino kiekį kraujyje ar sustabdyti arba sumažinti tolimesnį fenilalanino kaupimąsi, ir padidinti organizmo toleranciją į mitybą įtraukiamam fenilalaninui. Sapropterino dihidrochloridą skiriant pacientams, kuriems trūksta BH4, siekiama atstatyti BH4 kiekį ir tuo pačiu fenilalanino hidroksilazės aktyvumą.

### Klinikinis veiksmingumas

Sapropterino trečios fazės klinikinę plėtojimo programą sudarė du atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojami sergančių FKU pacientų tyrimai. Jų rezultatai įrodo sapropterino veiksmingumą mažinant fenilalanino kiekį kraujyje ir didinant fenilalanino, gaunamo su maistu, toleravimą.

88 tiriamiesiems, sergantiems mažai kontroliuojama FKU, kurie patikrinimo metu turėjo padidėjusį fenilalanino kiekį kraujyje, sapropterino dihidrochloridas, skiriamas 10 mg/kg kūno svorio per parą, lyginant su placebo, gerokai sumažino fenilalanino kiekį kraujyje. Sapropterino ir placebo grupėse fenilalanino kiekis kraujyje, pradėjus gydymą, buvo panašus ir vidutinis jo  $\pm$ SN pradiniam taške buvo atitinkamai  $843 \pm 300$   $\mu$ mol/l arba  $888 \pm 323$   $\mu$ mol/l. Šešių savaičių tyrimo pabaigoje fenilalanino kiekio kraujyje vidutinis  $\pm$ SN sumažėjimas nuo pradinio taško sapropterinu gydytoje grupėje (n = 41) buvo  $236 \pm 257$   $\mu$ mol/l, lyginant su  $2,9 \pm 240$   $\mu$ mol/l padidėjimu placebo grupėje (n = 47) (p < 0,001). 41,9 % sapropterinu gydytų pacientų (13/31) bei 13,2 % placebo vartojusių pacientų (5/38), kuriems gydymo pradžioje fenilalanino kiekis kraujyje buvo  $\geq 600$   $\mu$ mol/l, šešių savaičių trukmės tyrimo pabaigoje fenilalanino kiekis kraujyje pasiekė < 600  $\mu$ mol/l (p = 0,012).

Atskirame 10 savaičių trukmės placebo kontroliuojamame tyrime, 45 FKU sergantys pacientai, kuriems fenilalanino kiekis kraujyje buvo palaikomas nuolatine fenilalaniną ribojančia dieta (prieš tyrimą pacientų kraujyje buvo  $\leq 480$   $\mu$ mol/l fenilalanino), atsitiktinai 3:1 santykiu suskirstyti į sapropterino dihidrochloridu 20 mg/kg kūno svorio per parą gydomų grupę (n = 33) ir grupę vartojusių placebo (n = 12). Po trijų gydymo savaičių sapropterino dihidrochloridu (20 mg/kg kūno svorio per parą), fenilalanino kiekis kraujyje stipriai sumažėjo; fenilalanino kiekio kraujyje vidutinis  $\pm$ SN sumažėjimas nuo pradinio taško šioje grupėje buvo  $149 \pm 134$   $\mu$ mol/l (p < 0,001). Po trijų savaičių abiejų grupių pacientai, gydyti sapropterinu ir placebo, ir toliau laikėsi fenilalaniną ribojančios dietos, o kontroliuojamas fenilalanino kiekis, siekiant palaikyti fenilalanino kiekį kraujyje ties < 360  $\mu$ mol/l riba, buvo didinamas arba mažinamas naudojant standartizuotus fenilalanino papildus. Lyginant sapropterinu gydytą grupę su placebo grupe, nustatytas nemažas maiste esančio fenilalanino toleravimo skirtumas. Maiste esančio fenilalanino toleravimo vidutinis  $\pm$ SN padidėjimas, sapropterino dihidrochloridu (20 mg/kg kūno svorio per parą) gydytoje grupėje, buvo  $17,5 \pm 13,3$  mg/kg kūno svorio per parą, lyginant su  $3,3 \pm 5,3$  mg/kg kūno svorio per parą placebo grupėje (p = 0,006). Sapropterinu gydytai grupei viso maiste esančio fenilalanino toleravimo vidutinis  $\pm$ SN, gydant sapropterino dihidrochloridu 20 mg/kg kūno svorio per parą, buvo  $38,4 \pm 21,6$  mg/kg kūno svorio per parą, lyginant su  $15,7 \pm 7,2$  mg/kg kūno svorio per parą prieš gydymą.

### Vaikų populiacija

Sapropterino saugumas, veiksmingumas ir populiacijos farmakokinetika buvo tiriami dviejuose atviruose tyrimuose, kuriuose dalyvavo jaunesni kaip 7 metų vaikai.

Pirmasis tyrimas buvo daugiacentris, atviras, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, jame dalyvavo jaunesni kaip 4 metų vaikai, kuriems patvirtinta FKU diagnozė.

26 savaičių tyrimo laikotarpiu jaunesni kaip 4 metų 56 FKU sergantys pacientai vaikai atsitiktinai 1:1 santykiu suskirstyti vartoti 10 mg/kg per parą sapropterino kartu laikytis fenilalaniną ribojančios dietos (n = 27) arba tik laikytis fenilalaniną ribojančios dietos (n = 29).

Taip buvo siekiama, kad 26 savaičių tyrimo laikotarpiu viso stebimo vartojimo metu visiems pacientams fenilalanino kiekis kraujyje būtų išlaikytas, kad atitiktų 120–360  $\mu$ mol/l ribas (apibrėžiama kaip nuo  $\geq 120$  iki < 360  $\mu$ mol/l). Jeigu po maždaug 4 savaičių paciento fenilalanino toleravimas nepadidėjo > 20 %, palyginti su gydymo pradžia, sapropterino dozė vienu kartu buvo padidinta iki 20 mg/kg per parą.

Šio tyrimo rezultatai parodė, kad vartojant 10 arba 20 mg/kg sapropterino per parą ir kartu laikantis fenilalaniną ribojančios dietos, sąlygojo statistiškai patikimą fenilalanino, gaunamo su maistu, toleravimo pagerėjimą, palyginti su vien fenilalanino, gaunamo su maistu, ribojančios dietos laikymusi, išlaikant fenilalanino kiekį kraujyje tikslinėse ribose (nuo  $\geq 120$  iki < 360  $\mu$ mol/l). Koreguotasis vidutinis fenilalanino, gaunamo su maistu, toleravimas sapropterino kartu su fenilalaninu vartojusių grupėje buvo 80,6 mg/kg per parą buvo statistiškai patikimai didesnis (p < 0,001) nei

koreguotasis vidutinis fenilalanino, gaunamo su maistu, toleravimas gydymo vien fenilalanino dieta grupėje (50,1 mg/kg per parą). Per klinikinio tyrimo tęsinį pacientai, vartodami sapropteriną ir laikydami fenilalanino kiekį ribojančios dietos, toleravo su maistu gaunamą fenilalaniną; šis teigiamas poveikis truko ilgiau kaip 3,5 metų.

Antrasis tyrimas buvo daugiacentris, nekontroliuojamas, atviras tyrimas, skirtas įvertinti sapropteriną 20 mg/kg/per parą, vartojamo kartu su fenilalanino vartojimą ribojančia dieta, saugumą ir poveikį, išsaugant neurokognityvinę funkciją FKU sergantiems vaikams, kurie įtraukiant į tyrimą buvo jaunesni nei 7 metų amžiaus. Tyrimo 1-oje dalyje (4 savaičių trukmės) buvo vertinamas pacientų atsakas į gydymą sapropterinu; 2-oje tyrimo dalyje (per iki 7 metų trukmės stebėjimo laikotarpį) buvo vertinama į gydymą sapropterinu reagavusių pacientų amžių atitinkanti neurokognityvinė funkcija ir stebimas ilgalaikis saugumas. Pacientai, kuriems diagnozuotas neurokognityvinis sutrikimas (IQ < 80), į tyrimą nebuvo įtraukti. Į 1-ąją dalį buvo įtraukti devyniasdešimt trys pacientai, o į 2-ąją dalį buvo įtraukti 65 pacientai, iš kurių 49 (75 %) pacientai tyrimą užbaigė, o 27 (42 %) pacientams po 7 metų gauti visos IQ skalės (FSIQ) duomenys.

Visose amžiaus grupėse visais laiko momentais vidutiniai fenilalanino kiekio kraujyje dieta kontroliuojami rodikliai buvo palaikomi 133  $\mu\text{mol/l}$  ir 375  $\mu\text{mol/l}$  intervale. Tyrimo pradžioje vidutinis Bayley-III balas (102, SN = 9,1, n=27), WPPSI-III balas (101, SN = 11, n = 34) ir WISC-IV balas (113, SN = 9,8, n = 4) atitiko vidutinį normaliai populiacijai būdingą intervalą.

Tarp 62 pacientų, kuriems atlikti mažiausiai du FSIQ vertinimai, vidutinio pokyčio per vidutiniškai 2 metų laikotarpį apatinė 95 % pasikliautinio intervalo riba buvo -1,6 balo su kliniškai tikėtina  $\pm 5$  balų nuokrypiu. Jaunesniems kaip 7 metų amžiaus vaikams, ilgą laiką vartojusiems sapropteriną, papildomo nepageidaujamo poveikio neužregistruota.

Jaunesniems kaip 4 metų vaikams, kuriems nustatytas BH4 trūkumas, ribotos atrankos tyrimų su kitokiomis tos pačios aktyvios medžiagos (sapropterino) formuluotėmis ar neregistruotais BH4 preparatais neatlikta.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Sapropterinas absorbuojamas išgėrus tablečių tirpalo, o vidutinė maksimali koncentracija ( $C_{\text{max}}$ ) kraujyje pasiekama nevalgius ir praėjus 3–4 valandoms po dozės suvartojimo. Maistas turi įtakos sapropterino absorbcijos greičiui bei dydžiui. Efektyviau nei nevalgius sapropterinas absorbuojamas pavalgis riebaus, kaloringo maisto, kuris nulemia vidutiniškai 40–85 % aukštesnę maksimalią koncentraciją kraujyje, pasiekiamą praėjus 4–5 valandoms po vaisto suvartojimo.

Visiškas bioprieinamumas arba bioprieinamumas žmonėms išgėrus vaisto nežinomas.

### Pasiskirstymas

Neklinikiniuose tyrimuose, įvertinus bendrą bei sumažėjusią biopterino koncentraciją, nustatyta, kad sapropterinas pirmiausia patenka į inkstus, antinksčius ir kepenis. Žiurkėms sušvirkštus radioaktyviai žymėto sapropterino į veną, nustatyta, kad radioaktyvumas pasiekė embrionus. Viso biopterino ekskrecija į pieną įrodyta intraveniniu keliu eksperimentuose su žiurkėmis. Sušėrus 10 mg/kg kūno svorio sapropterino dihidrochlorido, viso biopterino koncentracijų padidėjimo nei embrionuose, nei piene žiurkėms nenustatyta.

### Biotransformacija

Pirmiausia sapropterino dihidrochloridas metabolizuojamas kepenyse bei verčiamas į dihidrobiopteriną ir biopteriną. Kadangi sapropterino dihidrochloridas yra sintetinis natūralaus 6R-BH4 variantas, manoma, kad jis metabolizuojamas, įskaitant 6R-BH4 regeneravimą, tuo pačiu būdu.

## Eliminacija

Sušvirkštus į veną žiurkėms sapropterino dihidrochlorido, jo daugiausia pasišalina su šlapimu. Sušėrus – pašalinamas su išmatomis ir tik nedidelė dalis su šlapimu.

## Populiacijos farmakokinetika

Sapropterino populiacijos farmakokinetikos analizė, į kurią buvo įtraukti pacientai nuo gimimo iki 49 metų, parodė, kad kūno svoris yra vienintelė kovariantė, labai veikianti klirensą arba pasiskirstymą.

## Vaistinių preparatų sąveika

### *In vitro* tyrimai

Atliekant tyrimus *in vitro* sapropterinas neslopino CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ar CYP3A4/5 bei nesužadino CYP1A2, 2B6 ar 3A4/5.

Remiantis *in vitro* tyrimo duomenimis, terapinėmis dozėmis vartojamas sapropterino dihidrochloridas gali slopinti p glikoproteiną (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymą (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) žarnyne. BCRP slopinti reikia didesnės sapropterino koncentracijos žarnyne, negu P-gp, nes BCRP slopinimo potencija žarnyne (IC<sub>50</sub> = 267 μM) yra mažesnė, negu P-gp (IC<sub>50</sub> = 158 μM).

### *In vivo* tyrimai

Sveikiems tiriamiesiems suvartojus vieną dozę sapropterino, maksimaliai terapinei dozei esant 20 mg/kg, nebuvo poveikio kartu pavartotos vienos dozės digoksino (P-gp substrato) farmakokinetikai.

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* rezultatais, nemanoma, kad kartu vartojant sapropteriną padidėtų vaistinių preparatų, kurie yra BCRP substratai, sisteminės ekspozicijos galimybė.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo (centrinei nervų sistemai, kvėpavimo sistemai, širdies ir kraujagyslių sistemai, genitalijoms ir šlapimo takams) ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Sapropterino dihidrochlorido maksimaliomis žmonėms rekomenduojamomis ar šiek tiek didesnėmis dozėmis nuolat šeriamoms žiurkėms nustatytas inkstų morfologijos mikroskopinių pakitimų dažnio padidėjimas (bazofilinių kanalėlių kaupimasis).

Nustatyta, kad bakterijų ląstelėms sapropterinas yra silpnas mutagenas ir kad kuniškojo žiurkėno plaučių ir kiaušidžių ląstelėse padaugėjo aberacijų chromosomose. Tačiau nei žmogaus limfocitų *in vitro* tyrimu, nei pelių mikrobranduolių *in vivo* tyrimais neįrodyta, kad sapropterinas pasižymi genotoksiniu poveikiu.

Atlikus kancerogeninio poveikio tyrimą pelėms, šeriamoms 250 mg/kg kūno svorio per parą (dozės nuo 12,5 iki 50 kartų didesnės už žmogaus gydomąją dozę), navikus sukiantis poveikis nenustatytas.

Farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose stebėtas vėmimas. Manoma, kad jis susijęs su sapropterino tirpalo pH.

Akivaizdaus teratogeninio poveikio nenustatyta nei žiurkėms, nei triušiams, kurie buvo veikiami dozėmis, apytikriai 3 ir 10 kartų pagal kūno paviršiaus plotą viršijančiomis maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Manitolis (E421)  
Krospovidonas (A tipo)  
Kopovidonas K-28  
Askorbo rūgštis (E300)  
Natrio stearilo fumaratas  
Riboflavinai (E101)  
Koloidinis bevandenį silicio dioksidas (E551)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu su užsukamuoju dangteliu, kuriame įdėta sausiklio (silikagelio).

Kiekviename buteliuke yra 30 ar 120 tirpinamųjų tablečių.  
Dėžutėje yra 1 buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

#### Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

#### Ruošimas

Vartojimo instrukcija pateikiama 4.2 skyriuje.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 16/02/2022

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sapropterin Dipharma 100 mg milteliai geriamajam tirpalui  
Sapropterin Dipharma 500 mg milteliai geriamajam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Sapropterin Dipharma 100 mg milteliai geriamajam tirpalui

Kiekviename paketėlyje yra 100 mg sapropterino dihidrochlorido (*sapropterini dihydrochloridum*) atitinkančio 77 mg sapropterino.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekviename paketėlyje yra 0,3 mmol (11,7 mg) kalio.

Sapropterin Dipharma 500 mg milteliai geriamajam tirpalui

Kiekviename paketėlyje yra 500 mg sapropterino dihidrochlorido (*sapropterini dihydrochloridum*) atitinkančio 384 mg sapropterino.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekviename paketėlyje yra 1,6 mmol (62,6 mg) kalio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai geriamajam tirpalui

Baltos – gelsvos spalvos milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Sapropterin Dipharma skirtas suaugusių žmonių bei bet kokio amžiaus vaikų, sergančių fenilketonurija (FKU), hiperfenilalaninemijos (HFA) gydymui. Gdomi tik tie pacientai, kurie reaguoja į tokį gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Sapropterin Dipharma taip pat skiriamas suaugusių žmonių bei įvairaus amžiaus vaikų, kuriems buvo nustatytas tetrahydrobiopterino (BH4) trūkumas, hiperfenilalaninemijos (HFA) gydymui. Gdomi tik tie pacientai, kurie reaguoja į tokį gydymą (žr. 4.2 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą sapropterino dihidrochloridu privalo pradėti skirti ir prižiūrėti gydytojas, turintis patirties gydant FKU bei BH4 trūkumą.

Vartojant šį vaistinį preparatą, būtina kartu su maistu gaunamo fenilalanino bei bendrojo baltymo kiekio kontrolė, siekiant užtikrinti reikiamą fenilalanino kiekį kraujyje bei mitybinį balansą.

Kadangi HFA dėl FKU ar BH4 trūkumo yra lėtinė būklė, sapropterino dihidrochloridą, jeigu nustatyta, kad pacientas reaguoja į gydymą, numatoma vartoti ilgą laiką. (žr. 5.1 skyrių).

## Dozavimas

### FKU

Pradinė sapropterino dihidrochlorido dozė FKU sergantiems suaugusiems pacientams ir vaikams yra 10 mg/kg kūno svorio vieną kartą per parą. Dozė, norint pasiekti ir palaikyti reikiamą, gydytojo nustatytą fenilalanino kiekį kraujyje, apskaičiuojama nuo 5 iki 20 mg/kg kūno svorio per parą.

### BH4 trūkumas

Pradinė sapropterino dihidrochlorido dozė suaugusiems žmonėms ir vaikams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, yra nuo 2 iki 5 mg/kg kūno svorio visa dozė per parą. Dozė galima koreguoti iki 20 mg/kg visos dozės per parą.

Pacientams, kurių kūno svoris yra virš 20 kg, apskaičiuota paros dozė, pagrįsta kūno svoriu, turi būti apvalinama iki artimiausių 100 mg.

### Dozės koregavimas

Gydymas sapropterinu fenilalanino kiekį kraujyje gali sumažinti žemiau siekiamo terapinio lygio. Gali prireikti koreguoti sapropterino dihidrochlorido dozę arba keisti su maistu gaunamo fenilalanino kiekį tam, kad fenilalanino kiekis kraujyje pasiektų ir išlaikytų norimame terapiniame diapazone.

Fenilalanino ir tirozino kiekis kraujyje, ypač vaikų populiacijoje, turi būti tiriamas turi būti tiriamas praėjus vienai arba dviems savaitėms po kiekvieno dozės keitimo ir po to dažnai tikrinamas kontroliuojant gydančiam gydytojui..

Jeigu gydant sapropterinu pastebima, kad fenilalanino kiekio kraujyje reguliavimas yra nepakankamas, prieš apsisprendžiant keisti sapropterino dozę, reikia įsitikinti, ar pacientas griežtai laikėsi paskirto gydymo ir dietos.

Nutraukti gydymą galima tik prižiūrint gydytojui. Pacientą gali prireikti dažniau tikrinti, kadangi fenilalanino kiekis kraujyje gali padidėti. Norint išlaikyti fenilalanino kiekį kraujyje norimame terapiniame diapazone, gali būti reikalingas dietos modifikavimas.

### Atsako nustatymas

Ypač svarbu gydymą pradėti vartoti kuo anksčiau, kad dėl nuolatinio fenilalanino pertekliaus kraujyje neatsirastų negrįžtamų neurologinių sutrikimų klinikinių požymių vaikams ir kognityvinių bei psichikos sutrikimų suaugusiems žmonėms.

Atsakas į šį vaistinį preparatą apibrėžiamas fenilalanino kiekio kraujyje sumažėjimu. Fenilalanino kiekį kraujyje reikia tikrinti prieš pradėdant vartoti sapropterino dihidrochloridą ir praėjus vienai rekomenduojamos pradinės dozės vartojimo savaitei. Jei nustatomas nepakankamas fenilalanino kiekio kraujyje mažėjimas, dozę kas savaitę galima didinti ne daugiau kaip iki 20 mg/kg kūno svorio per parą, tęsiant visą pirmąjį mėnesį kas savaitę atliekamus fenilalanino kiekio kraujyje matavimus. Šiuo laikotarpiu reikia palaikyti vienodą su maistu gaunamo fenilalanino kiekį.

Patenkinamu atsaku laikoma, jeigu fenilalanino kiekis kraujyje sumažėjo  $\geq 30$  procentų, arba, jeigu pasiekiamas gydančio gydytojo kiekvienam pacientui individualiai nustatytas fenilalanino kiekis. Pacientai, kuriems minėtas atsakas per aukščiau aprašytą vieno mėnesio bandomąjį periodą nepasireiškia, laikomi nereaguojančiais, šių pacientų gydyti sapropterino dihidrochloridu negalima ir sapropterino dihidrochlorido vartojimą reikia nutraukti.

Nustačius paciento atsaką į šį vaistinį preparatą, priklausomai nuo atsako stiprumo, dozę reikia parinkti nuo 5 iki 20 mg/kg kūno svorio per parą.

Fenilalanino ir tirozino kiekį kraujyje rekomenduojama tirti kiekvieną kartą pakeitus dozę, praėjus vienai arba dviems savaitėms. Ir vėliau, kontroliuojant gydančiam gydytojui, šie tyrimai atliekami dažnai. Sapropterino dihidrochloridu gydomi pacientai ir toliau privalo laikytis griežtos fenilalanino dietos bei reguliariai tikrintis klinikinę būklę (fenilalanino ir tirozino kiekio kraujyje nustatymas,



maisto medžiagų įsisavinimo matavimas, psichomotorinės raidos įvertinimas).

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyvi pacientai*

Sapropterino dihidrochlorido saugumas ir veiksmingumas vyresniems kaip 65 metų pacientams neištirti. Senyviems pacientams vaistinio preparato turi būti skiriama atsargiai.

#### *Pacientai, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi*

Sapropterino dihidrochlorido saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra inkstų arba kepenų nepakankamumas, neištirti. Tokiems pacientams vaistinio preparato turi būti skiriama atsargiai.

#### *Vaikų populiacija*

Dozavimas yra toks pat suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams.

### Vartojimo metodas

Gerti ištirpinus.

Absorbcijos padidinimui Sapropterin Dipharma geriausiai skirti su maistu.

FKU sergantiems pacientams Sapropterin Dipharma turėtų būti skiriamas kaip vienkartinė paros dozė, vartotina kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, geriausiai ryte.

Pacientams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, visą paros dozę reikia dalyti į 2 ar 3 dalis ir tolygiai paskirstyti.

Tirpalas turi būti suvartojamas per 30 minučių nuo pradinio ištirpinimo. Nesuvartotas tirpalas po vartojimo turi būti išmestas.

#### *Pacientai, kurių kūno svoris viršija 20 kg*

Paketėlio (-ių) turinys turi būti suberiamas į nuo 120 iki 240 ml vandens ir maišomas, kol ištirs.

#### *Vaikai, kurių kūno svoris neviršija 20 kg (naudokite tik 100 mg miltelių paketėlius).*

Sapropterin Dipharma pakuotėje nėra matavimo priemonių, reikalingų dozavimui vaikams, kurių kūno svoris neviršija 20 kg (t. y. taurelės, sugraduotos 20, 40, 60, 80 ml padalomis, 10 ml ir 20 ml geriamųjų švirkštų, sugraduotų 1 ml padalomis). Šios priemonės tiekiamos specializuotiems vaikų įgimtų medžiagų apykaitos sutrikimų centrams, kad jos būtų pateikiamos pacientų globėjams.

Reikiamas 100 mg paketėlių skaičius turėtų būti ištirpinamas vandens kiekyje, kaip nurodyta 1-4 lentelėse, remiantis paskirta paros doze.

Jeigu reikia vartoti tik dalį šio tirpalo, reikia naudoti geriamąjį švirkštą skiriamam tirpalo tūriui išsiurbti. Tada tirpalas gali būti perkeltas į kitą taurelę, skirtą vaistiniam preparatui vartoti. Mažiems kūdikiams galima vartoti į burną geriamuoju švirkštu. 10 ml geriamasis švirkštas turi būti naudojamas vartojant ≤ 10 ml tūrius, 20 ml geriamasis švirkštas – > 10 ml tūrius.

### **1 lentelė. 2 mg/kg per parą dozavimo lentelė vaikams, sveriantiems iki 20 kg**

Svoris (kg)	Visa dozė (mg/parą)	Ištirpinamų paketėlių kiekis (tik 100 mg stiprumui)	Tirpalo tūris (ml)	Skiriamo tirpalo tūris (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

\* Atitinka visos paros dozės tūrį.

Ne panaudotą tirpalą išpilkite per 30 minučių nuo miltelių ištirpinimo.

### 2 lentelė. 5 mg/kg per parą dozavimo lentelė vaikams, sveriantiems iki 20 kg

Svoris (kg)	Visa dozė (mg/parą)	Ištirpinamų paketėlių kiekis (tik 100 mg stiprumui)	Tirpalo tūris (ml)	Skiriamo tirpalo tūris (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

\*Atitinka visos paros dozės tūrį.

Ne panaudotą tirpalą išpilkite per 30 minučių nuo miltelių ištirpinimo.

### 3 lentelė. 10 mg/kg per parą dozavimo lentelė vaikams, sveriantiems iki 20 kg

Svoris (kg)	Visa dozė (mg/parą)	Ištirpinamų paketėlių kiekis (tik 100 mg stiprumui)	Tirpalo tūris (ml)	Skiriamo tirpalo tūris (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

\* Atitinka visos paros dozės tūrį.

Ne panaudotą tirpalą išpilkite per 30 minučių nuo miltelių ištirpinimo.

#### 4 lentelė. 20 mg/kg per parą dozavimo lentelė vaikams, sveriantiems iki 20 kg

Svoris (kg)	Visa dozė (mg/parą)	Ištirpinamų paketėlių kiekis (tik 100 mg stiprumui)	Tirpalo tūris (ml)	Skiriamo tirpalo tūris (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

\* Atitinka visos paros dozės tūrį.

Ne panaudotą tirpalą išpilkite per 30 minučių nuo miltelių ištirpinimo.

Norint išvalyti, reikia išimti stūmoklį iš geriamojo švirkšto cilindro. Abi geriamojo švirkšto dalis ir taurelę reikia nuplauti šiltu vandeniu ir išdžiovinti ore. Kai geriamasis švirkštas bus sausas, reikia vėl įstatyti stūmoklį į cilindrą. Geriamąjį švirkštą ir taurelę reikia pasilikti iki kito naudojimo.

### 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Dietos laikymasis

Sapropterino dihidrochloridu gydomi pacientai ir toliau privalo laikytis griežtos dietos dėl fenilalanino

bei reguliariai tirtis klinikinę būklę (fenilalanino ir tirozino kiekio kraujyje nustatymas, maisto medžiagų įsisavinimo matavimas, psichomotorinės raidos įvertinimas).

#### Mažas fenilalanino ir tirozino kiekis kraujyje

Nuolatiniai arba pasikartojantys fenilalanino-tirozino-dihidroksi-L-fenilalanino (DOPA) metabolinio kelio sutrikimai gali nulemti kūno baltymų ir nervų signalo nešiklių (neurotransmiterių) sintezės trūkumą. Užsitęsusi fenilalanino ir tirozino kraujyje trūkumo būseną kūdikystėje susijusi su sutrikusiu neurologiniu vystymusi. Vartojant sapropterino dihidrochloridą būtina kontroliuoti su maistu gaunamą fenilalanino bei bendrojo baltymo kiekį, siekiant užtikrinti reikiamą fenilalanino ir tirozino kiekį kraujyje bei mitybinį balansą.

#### Sveikatos sutrikimai

Sergant rekomenduojama gydytojo konsultacija, kadangi gali padidėti fenilalanino kiekis kraujyje.

#### Traukuliai

Pacientams, gydomiems levodopa, sapropterino dihidrochloridą reikia skirti atsargiai. Levodopą ir sapropteriną kartu vartojusiems pacientams, kuriems trūksta BH4, pastebėta traukulių priepuolių, traukulių priepuolių pasunkėjimo, padidėjusio jaudrumo ir dirglumo atvejų (žr. 4.5 skyrių).

#### Gydymo nutraukimas

Nutraukus gydymą galimas pablogėjimas, kuris pasireiškia didesniu nei prieš pradėdant gydymą fenilalanino kiekiu kraujyje.

#### Sudėtyje esantis kalis

##### *Sapropterin Dipharma 100 mg milteliai geriamajam tirpalui*

Šiame vaistiniame preparate yra 0,3 mmol (11,7 mg) kalio. Būtina atsižvelgti, jei sutrikusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste.

##### *Sapropterin Dipharma 500 mg milteliai geriamajam tirpalui*

Šiame vaisto paketyje yra 1,6 mmol (62,6 mg) kalio. Būtina atsižvelgti, jei sutrikusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Nors kartu skiriamų dihidrofolato reduktazės inhibitorių (pvz., metotreksato, trimetoprino) sąveika netirta, tokie vaistai gali paveikti BH4 metabolizmą. Kartu su sapropterino dihidrochloridu tokiais vaistiniais preparatais rekomenduojama skirti atsargiai.

BH4 yra azoto oksido sintetazės kofaktorius. Sapropterino dihidrochloridą vartoti reikia atsargiai su visais, taip pat ir lokaliai vartojimui skirtais vaistiniais preparatais, kurie, keisdami azoto oksido (NO) metabolizmą ir veikimą, praplečia kraujagysles, tarp jų ir įprastais NO donorais (pvz., gliceriltrinitratu (GTN), izosorbiddinitratu (ISDN), natrio nitroprusidu (NNP), molsidominu), 5 tipo fosfodiesterazės (FDE-5) slopikliais ir minoksidiliu.

Pacientams, gydomiems levodopa, sapropterino dihidrochloridą reikėtų skirti atsargiai. Levodopą ir sapropteriną kartu vartojusiems pacientams, kuriems trūksta BH4, pastebėta traukulių priepuolių, traukulių priepuolių pasunkėjimo, padidėjusio jaudrumo ir dirglumo atvejų.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie sapropterino dihidrochlorido vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam periodui neparodė.

Turimi fenilketonurija sergančių motinų kolektyvinio tyrimo, kuriame buvo tiriamas nedidelis kiekis FKU sergančių moterų nėštumų ir naujagimių (apie 300–1000), duomenys apie su liga susijusią riziką motinai ir (arba) embrionui ar vaisiui parodė, kad nekontroliuojamas didesnis nei 600  $\mu\text{mol/l}$  fenilalanino kiekis yra susijęs su labai dideliu neurologinių, širdies, veido dismorfizmo ir augimo sutrikimų dažniu.

Todėl prieš pastojant ir nėštumo metu būtina griežta fenilalanino kiekio motinos kraujyje kontrolė. Jeigu prieš pastojant ir nėštumo metu fenilalanino kiekis motinos kraujyje nėra griežtai kontroliuojamas, tai gali pakenkti ir motinai, ir vaisiui. Šioje pacientų grupėje, prieš pastojant ir nėštumo metu, geriausias pasirinkimas yra prižiūrint gydytojui apriboti su maistu gaunamo fenilalanino suvartojimą.

Sapropterino dihidrochloridas skiriamas tik tuo atveju, jeigu griežtas dietos laikymasis nepakankamai sumažina fenilalanino kiekį kraujyje. Nėščioms moterims skiriama atsargiai.

### Žindymas

Nežinoma, ar sapropterinas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Sapropterino dihidrochloridas neturi būti vartojamas žindymo metu.

### Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu sapropterino poveikis patinų ir patelių vaisingumui nenustatytas.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Sapropterin Dipharma gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Maždaug 35 % iš 579 4 metų arba vyresnių pacientų, gydytų sapropterino dihidrochloridu (5-20 mg/kg kūno svorio per parą), klinikiniuose sapropterino tyrimuose patyrė šalutinį poveikį. Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos yra galvos skausmas ir rinorėja.

Kitame klinikiniame tyrime maždaug 30 % iš 27 jaunesnių nei 4 metų amžiaus vaikų, gydytų sapropterino dihidrochloridu (10 arba 20 mg/kg per parą), patyrė nepageidaujamų reakcijų. Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos yra sumažėjęs aminorūgščių kiekis (hipofenilalaninemija), vėmimas ir rinitas.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Centriniuose klinikiniuose sapropterino tyrimuose ir po pateikimo į rinką nustatytos nepageidaujamos reakcijos pateiktos lentelėje.

Žemiau pateikti apibrėžimai taikomi toliau naudojamai dažnio terminologijai: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ), nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

##### Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant sunkias alergines reakcijas) ir išbėrimą.

#### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažni: hipofenilalaninemija.

#### Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: galvos skausmas.

#### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Labai dažni: rinorėja.

Dažni: ryklės ir gerklų skausmas, užsikimšusi nosis, kosulys.

#### Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, dispepsija, pykinimas.

Nežinomi: gastritas, ezofagitas.

#### Vaikų populiacija

Vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas iš esmės buvo panašūs kaip ir suaugusiesiems pacientams.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Paskyrus didesnę nei rekomenduojamą 20 mg/kg/parai sapropterino dihidrochlorido dozę buvo pranešta apie galvos skausmą ir svaigimą. Perdozavimas gydomas atsižvelgiant į simptomus. Atliekant vienos 100 mg/kg didesnės nei terapinės dozės (5 kartus didesnė už maksimalią rekomenduojamą dozę) tyrimą, pastebėtas QT intervalo sutrumpėjimas (–8,32 ms). Tai turėtų būti įvertinta gydant pacientus, turinčius trumpą QT intervalą (pvz., pacientus su šeiminiu trumpojo QT sindromu).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo trakto ir metabolizmo produktai, įvairūs virškinimo trakto ir metabolizmo produktai, ATC kodas – A16AX07

#### Veikimo mechanizmas

Hiperfenilalaninemija (HFA) diagnozuojama esant nenormaliam fenilalanino kiekio kraujyje padidėjimui, kurį dažniausiai nulemia autosominės recesyvinės mutacijos genuose, koduojančiuose fenilalanino hidroksilazę (fenilketonurijos, FKU atveju) arba fermentus, dalyvaujančius 6R-tetrahydrobiopterino (6R-BH4) biosintezėje ar regeneracijoje (BH4 trūkumo atveju). BH4 trūkumą nulemia daugelis sutrikimų, atsirandančių dėl mutacijų arba delecijų viename iš genų, koduojančių vieną iš penkių fermentų, kurie dalyvauja BH4 biosintezėje arba metabolizme. Abiem atvejais fenilalaninas neefektyviai verčiamas į tirozino aminorūgštį, todėl kraujyje didėja fenilalanino kiekis.

Sapropterinas yra sintetinis variantas natūraliai organizme randamo 6R-BH4, kuris yra fenilalanino, tirozino ir triptofano hidroksilazių kofaktorius.

Sapropterino dihidrochloridą skiriant pacientams, sergantiems BH4 reaguojančia į gydymą FKU

forma, siekiama sustiprinti fenilalanino hidroksilazės su defektais aktyvumą ir tuo pačiu padidinti arba atstatyti fenilalanino oksidacinį metabolizmą, kurio pakaktų sumažinti arba palaikyti normalų fenilalanino kiekį kraujyje ar sustabdyti arba sumažinti tolimesnį fenilalanino kaupimąsi, ir padidinti organizmo toleranciją į mitybą įtraukiamam fenilalaninui. Sapropterino dihidrochloridą skiriant pacientams, kuriems trūksta BH<sub>4</sub>, siekiama atstatyti BH<sub>4</sub> kiekį ir tuo pačiu fenilalanino hidroksilazės aktyvumą.

### Klinikinis veiksmingumas

Sapropterino trečios fazės klinikinę plėtojimo programą sudarė du atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojami sergančių FKU pacientų tyrimai. Jų rezultatai įrodo sapropterino veiksmingumą mažinant fenilalanino kiekį kraujyje ir didinant fenilalanino, gaunamo su maistu, toleravimą.

88 tiriamiesiems, sergantiems mažai kontroliuojama FKU, kurie patikrinimo metu turėjo padidėjusį fenilalanino kiekį kraujyje, sapropterino dihidrochloridas, skiriamas 10 mg/kg kūno svorio per parą, lyginant su placebo, gerokai sumažino fenilalanino kiekį kraujyje. Sapropterino ir placebo grupėse fenilalanino kiekis kraujyje, pradėjus gydymą, buvo panašus ir vidutinis jo  $\pm$ SN pradiniam taške buvo atitinkamai  $843 \pm 300$   $\mu$ mol/l arba  $888 \pm 323$   $\mu$ mol/l. Šešių savaičių tyrimo pabaigoje fenilalanino kiekio kraujyje vidutinis  $\pm$ SN sumažėjimas nuo pradinio taško sapropterinu gydytoje grupėje (n = 41) buvo  $236 \pm 257$   $\mu$ mol/l, lyginant su  $2,9 \pm 240$   $\mu$ mol/l padidėjimu placebo grupėje (n = 47) (p < 0,001). 41,9 % sapropterinu gydytų pacientų (13/31) bei 13,2 % placebo vartojusių pacientų (5/38), kuriems gydymo pradžioje fenilalanino kiekis kraujyje buvo  $\geq 600$   $\mu$ mol/l, šešių savaičių trukmės tyrimo pabaigoje fenilalanino kiekis kraujyje pasiekė < 600  $\mu$ mol/l (p = 0,012).

Atskirame 10 savaičių trukmės placebo kontroliuojamame tyrime, 45 FKU sergantys pacientai, kuriems fenilalanino kiekis kraujyje buvo palaikomas nuolatine fenilalaniną ribojančia dieta (prieš tyrimą pacientų kraujyje buvo  $\leq 480$   $\mu$ mol/l fenilalanino), atsitiktinai 3:1 santykiu suskirstyti į sapropterino dihidrochloridu 20 mg/kg kūno svorio per parą gydomų grupę (n = 33) ir grupę vartojusių placebo (n = 12). Po trijų gydymo savaičių sapropterino dihidrochloridu (20 mg/kg kūno svorio per parą), fenilalanino kiekis kraujyje stipriai sumažėjo; fenilalanino kiekio kraujyje vidutinis  $\pm$ SN sumažėjimas nuo pradinio taško šioje grupėje buvo  $149 \pm 134$   $\mu$ mol/l (p < 0,001). Po trijų savaičių abiejų grupių pacientai, gydyti sapropterinu ir placebo, ir toliau laikėsi fenilalaniną ribojančios dietos, o kontroliuojamas fenilalanino kiekis, siekiant palaikyti fenilalanino kiekį kraujyje ties < 360  $\mu$ mol/l riba, buvo didinamas arba mažinamas naudojant standartizuotus fenilalanino papildus. Lyginant sapropterinu gydytą grupę su placebo grupe, nustatytas nemažas maiste esančio fenilalanino toleravimo skirtumas. Maiste esančio fenilalanino toleravimo vidutinis  $\pm$ SN padidėjimas, sapropterino dihidrochloridu (20 mg/kg kūno svorio per parą) gydytoje grupėje, buvo  $17,5 \pm 13,3$  mg/kg kūno svorio per parą, lyginant su  $3,3 \pm 5,3$  mg/kg kūno svorio per parą placebo grupėje (p = 0,006). Sapropterinu gydytai grupei viso maiste esančio fenilalanino toleravimo vidutinis  $\pm$ SN, gydant sapropterino dihidrochloridu 20 mg/kg kūno svorio per parą, buvo  $38,4 \pm 21,6$  mg/kg kūno svorio per parą, lyginant su  $15,7 \pm 7,2$  mg/kg kūno svorio per parą prieš gydymą.

### Vaikų populiacija

Sapropterino saugumas, veiksmingumas ir populiacijos farmakokinetika buvo tiriami dviejuose atviruose tyrimuose, kuriuose dalyvavo jaunesni kaip 7 metų vaikai, kuriems buvo patvirtinta FKU diagnozė.

Pirmasis tyrimas buvo daugiacentris, atviras, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, jame dalyvavo jaunesni kaip 4 metų amžiaus vaikai, kuriems patvirtinta fenilketonurijos (FKU) diagnozė. 26 savaičių tyrimo laikotarpiu jaunesni kaip 4 metų 56 FKU sergantys pacientai vaikai atsitiktinai 1:1 santykiu suskirstyti vartoti 10 mg/kg per parą sapropterino ir kartu laikytis fenilalaniną ribojančios dietos (n = 27) arba tik laikytis fenilalaniną ribojančios dietos (n = 29).

Taip buvo siekiama, kad 26 savaičių tyrimo laikotarpiu viso stebimo vartojimo metu visiems pacientams fenilalanino kiekis kraujyje būtų išlaikytas, kad atitiktų 120–360  $\mu$ mol/l ribas (apibrėžiama kaip nuo  $\geq 120$  iki < 360  $\mu$ mol/l). Jeigu po maždaug 4 savaičių paciento fenilalanino toleravimas

nepadidėjo > 20 %, palyginti su gydymo pradžia, sapropterino dozė vienu kartu buvo padidinta iki 20 mg/kg per parą.

Šio tyrimo rezultatai parodė, kad vartojant 10 arba 20 mg/kg sapropterino per parą ir kartu laikantis fenilalaniną ribojančios dietos, sąlygojo statistiškai patikimą fenilalanino, gaunamo su maistu, toleravimo pagerėjimą, palyginti su vien fenilalanino, gaunamo su maistu, ribojančios dietos laikymusi, išlaikant fenilalanino kiekį kraujyje tikslinėse ribose (nuo  $\geq 120$  iki  $< 360$   $\mu\text{mol/l}$ ). Koreguotasis vidutinis fenilalanino, gaunamo su maistu, toleravimas sapropteriną kartu su fenilalaninu vartojusiųjų grupėje buvo 80,6 mg/kg per parą buvo statistiškai patikimai didesnis ( $p < 0,001$ ) nei koreguotasis vidutinis fenilalanino, gaunamo su maistu, toleravimas gydymo vien fenilalanino dieta grupėje (50,1 mg/kg per parą). Per klinikinio tyrimo tęsinį pacientai, vartodami sapropteriną ir laikydamiesi fenilalanino kiekį ribojančios dietos, toleravo su maistu gaunamą fenilalaniną; šis teigiamas poveikis truko ilgiau kaip 3,5 metų.

Antrasis tyrimas buvo daugiacentris, nekontroliuojamas, atviras tyrimas, skirtas įvertinti sapropterino 20 mg/kg/per parą, vartojamo kartu su fenilalanino vartojimą ribojančia dieta, saugumą ir poveikį, išsaugant neurokognityvinę funkciją FKU sergantiems vaikams, kurie įtraukiant į tyrimą buvo jaunesni nei 7 metų amžiaus. Tyrimo 1-oje dalyje (4 savaičių trukmės) buvo vertinamas pacientų atsakas į gydymą sapropterinu; 2-oje tyrimo dalyje (per iki 7 metų trukmės stebėjimo laikotarpį) buvo vertinama į gydymą sapropterinu reagavusių pacientų amžių atitinkanti neurokognityvinė funkcija ir stebimas ilgalaikis saugumas. Pacientai, kuriems diagnozuotas neurokognityvinis sutrikimas ( $\text{IQ} < 80$ ), į tyrimą nebuvo įtraukti. Į 1-ąją dalį buvo įtraukti devyniasdešimt trys pacientai, o į 2-ąją dalį buvo įtraukti 65 pacientai, iš kurių 49 (75 %) pacientai tyrimą užbaigė, o 27 (42 %) pacientams po 7 metų gauti visos IQ skalės (FSIQ) duomenys.

Visose amžiaus grupėse visais laiko momentais vidutiniai fenilalanino kiekio kraujyje dieta kontroliuojami rodikliai buvo palaikomi 133  $\mu\text{mol/l}$  ir 375  $\mu\text{mol/l}$  intervale. Tyrimo pradžioje vidutinis Bayley-III balas (102, SN = 9,1, n=27), WPPSI-III balas (101, SN = 11, n = 34) ir WISC-IV balas (113, SN = 9,8, n = 4) atitiko vidutinį normaliai populiacijai būdingą intervalą.

Tarp 62 pacientų, kuriems atlikti mažiausiai du FSIQ vertinimai, vidutinio pokyčio per vidutiniškai 2 metų laikotarpį apatinė 95 % pasikliautinojo intervalo riba buvo  $-1,6$  balo su kliniškai tikėtina  $\pm 5$  balų nuokrypiu. Jaunesniems kaip 7 metų amžiaus vaikams, ilgą laiką vartojusiems sapropteriną, papildomo nepageidaujamo poveikio neužregistruota.

Jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams, kuriems nustatytas BH4 trūkumas, ribotos atrankos tyrimų su kitokiomis tos pačios aktyvios medžiagos (sapropterino) formuluočiais ar neregistruotais BH4 preparatais neatlikta.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Sapropterinas absorbuojamas išgėrus tablečių tirpalo, o vidutinė maksimali koncentracija ( $C_{\text{max}}$ ) kraujyje pasiekama nevalgius ir praėjus 3–4 valandoms po dozės suvartojimo. Maistas turi įtakos sapropterino absorbcijos greičiui bei dydžiui. Efektyviau nei nevalgius sapropterinas absorbuojamas pavalgis riebaus, kaloringo maisto, kuris nulemia vidutiniškai 40–85 % aukštesnę maksimalią koncentraciją kraujyje, pasiekiamą praėjus 4–5 valandoms po vaisto suvartojimo.

Visiškas bioprieinamumas arba bioprieinamumas žmonėms išgėrus vaisto nežinomas.

### Pasiskirstymas

Neklinikiniuose tyrimuose, įvertinus bendrą bei sumažėjusią biopterino koncentraciją, nustatyta, kad sapropterinas pirmiausia patenka į inkstus, antinksčius ir kepenis. Žiurkėms sušvirkštus radioaktyviai žymėto sapropterino į veną, nustatyta, kad radioaktyvumas pasiekė embrionus. Viso biopterino ekskrecija į pieną įrodyta intraveniniu keliu eksperimentuose su žiurkėmis. Sušėrus 10 mg/kg kūno svorio sapropterino dihidrochlorido, viso biopterino koncentracijų padidėjimo nei embrionuose, nei



piene žiurkėms nenustatyta.

### Biotransformacija

Pirmiausia sapropterino dihidrochloridas metabolizuojamas kepenyse bei verčiamas į dihidrobiopteriną ir biopteriną. Kadangi sapropterino dihidrochloridas yra sintetinis natūralaus 6R-BH<sub>4</sub> variantas, manoma, kad jis metabolizuojamas, įskaitant 6R-BH<sub>4</sub> regeneravimą, tuo pačiu būdu.

### Eliminacija

Sušvirkštus į veną žiurkėms sapropterino dihidrochlorido, jo daugiausia pasišalina su šlapimu. Sušėrus – pašalinamas su išmatomis ir tik nedidelė dalis su šlapimu.

### Populiacijos farmakokinetika

Sapropterino populiacijos farmakokinetikos analizė, į kurią buvo įtraukti pacientai nuo gimimo iki 49 metų, parodė, kad kūno svoris yra vienintelė kovariantė, labai veikianti klirensą arba pasiskirstymą.

### Vaistinių preparatų sąveika

#### *In vitro* tyrimai

Atliekant tyrimus *in vitro* sapropterinas neslopino CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ar CYP3A4/5 bei nesužadino CYP1A2, 2B6 ar 3A4/5.

Remiantis *in vitro* tyrimo duomenimis, terapinėmis dozėmis vartojamas sapropterino dihidrochloridas gali slopinti p glikoproteiną (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymą (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) žarnyne. BCRP slopinti reikia didesnės sapropterino koncentracijos žarnyne, negu P-gp, nes BCRP slopinimo potencija žarnyne (IC<sub>50</sub> = 267 μM) yra mažesnė, negu P-gp (IC<sub>50</sub> = 158 μM).

#### *In vivo* tyrimai

Sveikiems tiriamiesiems suvartojus vieną dozę sapropterino, maksimaliai terapinei dozei esant 20 mg/kg, nebuvo poveikio kartu pavartotos vienos dozės digoksino (P-gp substrato) farmakokinetikai. Remiantis *in vitro* ir *in vivo* rezultatais, nemanoma, kad kartu vartojant sapropteriną padidėtų vaistinių preparatų, kurie yra BCRP substratai, sisteminės ekspozicijos galimybė.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo (centrinei nervų sistemai, kvėpavimo sistemai, širdies ir kraujagyslių sistemai, genitalijoms ir šlapimo takams) ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Sapropterino dihidrochlorido maksimaliomis žmonėms rekomenduojamomis ar šiek tiek didesnėmis dozėmis nuolat šeriamoms žiurkėms nustatytas inkstų morfologijos mikroskopinių pakitimų dažnio padidėjimas (bazofilinių kanalėlių kaupimasis).

Nustatyta, kad bakterijų ląstelėms sapropterinas yra silpnas mutagenas ir kad kuniškojo žiurkėno plaučių ir kiaušidžių ląstelėse padaugėjo aberacijų chromosomose. Tačiau nei žmogaus limfocitų *in vitro* tyrimu, nei pelių mikrobranduolių *in vivo* tyrimais neįrodyta, kad sapropterinas pasižymi genotoksinio poveikiu.

Atlikus kancerogeninio poveikio tyrimą pelėms, šeriamoms 250 mg/kg kūno svorio per parą (dozės nuo 12,5 iki 50 kartų didesnės už žmogaus gydymą dozę), navikus sukiantis poveikis nenustatytas.

Farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose stebėtas vėmimas. Manoma, kad

jis susijęs su sapropterino tirpalo pH.

Akivaizdaus teratogeninio poveikio nenustatyta nei žiurkėms, nei triušiams, kurie buvo veikiami dozėmis, apytikriai 3 ir 10 kartų pagal kūno paviršiaus plotą viršijančiomis maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Manitolis (E421)  
Kalio citratas (E332)  
Sukralozė (E955)  
Askorbo rūgštis (E300)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Polietileno tereftalatu, aliuminiu, polietilenu laminuotas paketėlis, karščiu užsandarintas iš keturių pusių. Kad paketėlį būtų lengviau atidaryti, jo kampe yra vidinė nuplėšimo įpjova.

Dėžutėje yra 30 paketėlių.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

#### Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

#### Ruošimas

Ištirpinus Sapropterin Dipharma miltelius geriamajam tirpalui vandenyje, tirpalas yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas. Vartojimo instrukcija pateikiama 4.2 skyriuje.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 16/02/2022

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė) ir tolesniuose atnaujinimuose, kurie skelbiami Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**II PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS****DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sapropterin Dipharma 100 mg tirpinamosios tabletės

sapropterini dihydrochloridum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg sapropterino dihydrochlorido atitinkančio 77 mg sapropterino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

tirpinamosios tabletės

30 tirpinamųjų tablečių

120 tirpinamųjų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Ištirpinus, vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO**



**PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

*[Tik ant dėžutės]*  
Sapropterin Dipharma 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

*[Tik ant dėžutės]*  
2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

*[Tik ant dėžutės]*  
PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ 100 mg milteliai geriamajam tirpalui**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sapropterin Dipharma 100 mg milteliai geriamajam tirpalui  
sapropterini dihydrochloridum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename paketėlyje yra 100 mg sapropterino dihydrochlorido atitinkančio 77 mg sapropterino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Šio vaisto sudėtyje taip pat yra kalio. **Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

**milteliai geriamajam tirpalui**

30 paketėlių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Ištirpinus, vartoti per burną.

Vienkartinio vartojimo paketėliai.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO**

**PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1620/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sapropterin Dipharma 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**100 mg PAKETĖLIS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sapropterin Dipharma 100 mg milteliai geriamajam tirpalui  
sapropterini dihydrochloridum

**2. VARTOJIMO METODAS**

Vartoti per burną

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ 500 mg milteliai geriamajam tirpalui**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sapropterin Dipharma 500 mg milteliai geriamajam tirpalui

sapropterini dihydrochloridum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename paketyje yra 500 mg sapropterino dihydrochlorido atitinkančio 384 mg sapropterino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Šio vaisto sudėtyje taip pat yra kalio. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

milteliai geriamajam tirpalui

30 pakelių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Ištirpinus, vartoti per burną.

Vienkartinio vartojimo paketai.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO**

**PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1620/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sapropterin Dipharma 500 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**500 mg PAKETĖLIS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sapropterin Dipharma 500 mg milteliai geriamajam tirpalui

sapropterini dihydrochloridum

**2. VARTOJIMO METODAS**

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**



## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **Sapropterin Dipharma 100 mg tirpinamosios tabletės** sapropterino dihidrochloridas (*sapropterini dihydrochloridum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Sapropterin Dipharma ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sapropterin Dipharma
3. Kaip vartoti Sapropterin Dipharma
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sapropterin Dipharma
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Sapropterin Dipharma ir kam jis vartojamas**

Sapropterin Dipharma sudėtyje yra veikliosios medžiagos sapropterino, kuris yra sintetinė kopija organizmo medžiagos, kuri vadinama tetrahydrobiopterinu (BH4). BH4 organizmui yra būtinas aminorūgšties fenilalanino panaudojimui gaminant kitą aminorūgštį tiroziną.

Sapropterin Dipharma skirtas bet kokio amžiaus pacientams hiperfenilalaninemijai (HFA) arba fenilketonurijai (FKU) gydyti. HFA ir FKU pasireiškia dėl nenormaliai padidėjusio fenilalanino kiekio kraujyje, kuris gali būti kenksmingas žmogaus organizmui. Kai kuriems į BH4 reaguojantiems pacientams Sapropterin Dipharma šį lygį sumažina ir gali padėti padidinti fenilalanino kiekį, kurį būtų galima įtraukti į dietą.

Šis vaistas taip pat vartojamas įvairaus amžiaus pacientams BH4 trūkumui – paveldėtai ligai, dėl kurios organizmas negamina pakankamai BH4, – gydyti. Dėl labai sumažėjusio BH4 kiekio fenilalaninas tinkamai nepanaudojamas, todėl kaupiasi kraujyje ir pasireiškia jo kenksmingas poveikis. Pakeisdamas BH4, kurio organizmas nesugeba pasigaminti, Sapropterin Dipharma sumažina kenksmingą fenilalanino perteklių kraujyje ir padidina toleranciją su maistu gaunamam fenilalaninui.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Sapropterin Dipharma**

##### **Sapropterin Dipharma vartoti negalima**

- Jeigu yra alergija sapropterinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Sapropterin Dipharma, ypač:

- jeigu Jums 65 arba daugiau metų;
- jeigu turite problemų su inkstais ar kepenimis;
- jeigu susirgote. Negalavimo metu rekomenduojama gydytojo konsultacija, kadangi fenilalanino kiekis kraujyje gali padidėti;
- jeigu Jūs turite polinkį traukuliams;

Kai Jus gydys Sapropterin Dipharma, gydytojas ištirs Jūsų kraują, norėdamas įvertinti, kiek fenilalanino ir tirozino jame yra. Prireikus, gydytojas gali nuspręsti keisti Sapropterin Dipharma dozę arba Jums skirtą dietą.

Privalote tęsti dietinį gydymą laikydamiesi gydytojo nurodymų. Nekeiskite dietos nepasitarę su gydytoju. Net jeigu vartojate Sapropterin Dipharma, jeigu fenilalanino kiekis kraujyje nėra gerai kontroliuojamas, Jums gali atsirasti sunkių neurologinių sutrikimų. Gydymo Sapropterin Dipharma metu gydytojas turi toliau dažnai stebėti fenilalanino kiekį kraujyje, **kad užtikrintų, jog fenilalanino kiekis kraujyje nebūtų per didelis arba per mažas.**

### **Kiti vaistai ir Sapropterin Dipharma**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- levodopą (Parkinsono ligos gydymui);
- vaistus vėžiui gydyti (pvz., metotreksatą);
- vaistus bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., trimetoprimą);
- vaistus, kurie praplečia kraujagysles (pvz., gliceriltrinitratą (GTN), izosorbiddinitratą (ISDN), natrio nitroprusidą (NNP), molsidominą, minoksidilį).

### **Nėštumas, žindymas ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia, gydytojas Jums patars kaip tinkamai kontroliuoti fenilalanino kiekį. Jeigu prieš pastojant ir nėštumo metu fenilalanino kiekis motinos kraujyje nėra griežtai kontroliuojamas, tai gali pakenkti ir motinai, ir vaisiui. Prieš pastojant ir nėštumo metu gydytojas stebės apribotą su maistu gaunamo fenilalanino suvartojimą.

Jeigu griežtas dietos laikymasis nepakankamai sumažina fenilalanino kiekį kraujyje, gydytojas nuspręs, ar Jums reikia vartoti šį vaistą.

Jeigu žindote kūdikį, šio vaisto vartoti negalima.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Manoma, kad Sapropterin Dipharma gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

### **Sapropterin Dipharma sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto vienoje tableteje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Sapropterin Dipharma**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

### **Dozavimas sergant FKU**

Rekomenduojama pradinė Sapropterin Dipharma dozė FKU sergantiems pacientams yra 10 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui. Kaip vienkartinę paros dozę, Sapropterin Dipharma, norėdami padidinti absorbciją, suvartokite kartu su maistu ir kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, geriausia ryte. Gydytojas, priklausomai nuo Jūsų būklės, gali koreguoti dozę, paprastai nuo 5 iki 20 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui per parą.

### **Dozavimas esant BH4 trūkimui**

Rekomenduojama pradinė Sapropterin Dipharma dozė pacientams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, yra nuo 2 iki 5 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui. Sapropterin Dipharma, norėdami padidinti absorbciją, suvartokite kartu su maistu. Visą paros dozę padalykite į 2 ar 3 dalis ir tolygiai paskirstykite. Gydytojas, priklausomai nuo Jūsų būklės, gali koreguoti dozę iki 20 mg kiekvienam

kūno svorio kilogramui per parą.

Žemiau pateikta lentelė yra pavyzdys, kaip apskaičiuoti atitinkamą dozę

Kūno svoris (kg)	100 mg tablečių skaičius (dozė 10 mg/kg kūno svorio)	100 mg tablečių skaičius (dozė 20 mg/kg kūno svorio)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

### Vartojimo metodas

FKU sergantys pacientai visą paros dozę turi suvartoti vienu kartu kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, geriausiai ryte.

Pacientams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, visą paros dozę reikia dalyti į 2 ar 3 dalis ir tolygiai paskirstyti.

### *Vartojimas visiems pacientams*

Gydymui skirtų tablečių kiekis suberiamas į stiklinę arba taurelę vandens, kaip tiksliai aprašyta toliau, ir maišoma, kol ištirps.

Tabletėms ištirti gali prireikti kelių minučių. Norint greičiau ištirpinti tabletes, jas galima susmulkinti. Tirpale gali atsirasti smulkių dalelių, tačiau jos vaisto veiksmingumui įtakos nedaro. Paruoštą Sapropterin Dipharma tirpalą reikia išgerti su maistu per 15-20 minučių nuo jo paruošimo.

### *Vartojimas pacientams, kurių kūno svoris yra didesnis kaip 20 kg*

Tabletes suberkite į stiklinę arba taurelę vandens (120–240 ml) ir maišykite, kol ištirps.

### *Vartojimas vaikams, kurių kūno svoris yra mažesnis kaip 20 kg*

Dozė paremta kūno svoriu. Jūsų vaikui augant, ji bus keičiama. Gydytojas Jums nurodys:

- vienai dozei reikalingą Sapropterin Dipharmatablečių skaičių;
- vienai Sapropterin Dipharmadozei sumaišyti reikalingą vandens kiekį;
- tirpalo kiekį, kurį turėsite duoti savo vaikui atsižvelgiant į jam paskirtą dozę.

Jūsų vaikas turi išgerti tirpalą su maistu.

Sugirdykite savo vaikui paskirtą tirpalo kiekį per 15–20 minučių po ištirpinimo. Jeigu negalite sugirdyti savo vaikui dozės per 15–20 minučių po tablečių ištirpinimo, turėsite paruošti naują tirpalą, nes nesuvartoto tirpalo po 20 minučių vartoti nebegalima.

### *Reikmenys, reikalingi Jūsų vaiko Sapropterin Dipharma dozei paruošti ir sugirdyti:*

- vienai dozei reikalingas Sapropterin Dipharma tablečių skaičius;
- vaisto taurelė, sugraduota 20, 40, 60 ir 80 ml padalomis;
- stiklinė arba taurelė;
- mažas šaukštelis arba švarus virtuvės įrankis, skirtas maišyti;
- geriamasis švirškštas (sugraduotas 1 ml padalomis) (10 ml švirškštas ≤ 10 ml tūriui vartoti arba 20 ml švirškštas > 10 ml tūriui vartoti).

Paprašykite gydytojo vaisto taurelės tabletėms tirpinti ir 10 ml arba 20 ml geriamojo švirškšto, jei neturite šių reikmenų.

### *Dozės paruošimo veiksmai:*

- Suberkite skirtą tablečių kiekį į vaisto taurelę. Įpilkite į vaisto taurelę vandens kiekį, kurį nurodė gydytojas (pvz., gydytojas nurodė Jums vartoti 20 ml vienai Sapropterin Dipharma tabletei

ištirpinti). Patikrinkite, ar skysčio kiekis atitinka gydytojo nurodytą kiekį. Maišykite mažu šaukšteliu arba švari virtuvės įrankiu, kol tabletės ištirps.

- Jeigu gydytojas Jums pasakė vartoti tik dalį tirpalo, nukreipkite geriamojo švirkšto galiuką į vaisto taurelę. Lėtai traukite stūmoklį atgal, kad įtrauktumėte gydytojo nurodytą kiekį.
- Perkelkite tirpalą lėtai stumdami stūmoklį, kol visas geriamajame švirkšte esantis tirpalas bus perkeltas į vartojimui skirtą stiklinę ar taurelę (pvz., jeigu gydytojas nurodė ištirpinti dvi Sapropterin Dipharma tabletes 40 ml vandens ir skirti Jūsų vaikui 30 ml, turėsite 20 ml geriamuoju švirkštu du kartus įtraukti 30 ml (pvz., 20 ml + 10 ml) tirpalo ir perkelti jį į vartojimui skirtą stiklinę ar taurelę). Naudokite 10 ml geriamąjį švirkštą  $\leq$  10 ml tūriui vartoti arba 20 ml geriamąjį švirkštą  $>$  10 ml tūriui vartoti.
- Jeigu Jūsų vaikas yra per mažas gerti iš stiklinės ar taurelės, galite skirti tirpalą geriamuoju švirkštu. Įtraukite reikiamą vaisto taurelėje paruošto tirpalo tūrį ir įkiškite geriamojo švirkšto galiuką į vaiko burną. Nukreipkite geriamojo švirkšto galiuką į kiekvieną skruostą. Iš lėto trumpais judesiais stumkite stūmoklį, kad būtų sustumtas visas geriamajame švirkšte esantis tirpalas.
- Visą likusį tirpalą išmeskite. Išimkite stūmoklį iš geriamojo švirkšto cilindro. Abi geriamojo švirkšto dalis ir vaisto taurelę nuplaukite šiltu vandeniu ir išdžiovinkite ore. Kai geriamasis švirkštas bus sausas, vėl įstatykite stūmoklį į cilindrą. Geriamąjį švirkštą ir vaisto taurelę pasilikite iki kito naudojimo.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Sapropterin Dipharma dozę?**

Jeigu Sapropterin Dipharma vaisto pavartosite daugiau nei skirta, galite patirti šalutinį poveikį, kuris gali pasireikšti galvos skausmu arba svaigimu. Pavartoję didesnę nei skirta Sapropterin Dipharma dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Pamiršus pavartoti Sapropterin Dipharma**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę vartokite įprastu laiku.

#### **Nustojus vartoti Sapropterin Dipharma**

Nenustokite vartoti Sapropterin Dipharma prieš tai nepasitarę su savo gydytoju, nes fenilalanino kiekis Jūsų kraujyje gali padidėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gauta pranešimų apie kelis alerginių reakcijų (pvz., odos išbėrimo ir sunkių reakcijų) atvejus. Jų dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Jeigu atsirado raudonų niežtinčių iškilimų (dilgėlinė), sloga, jeigu padažnėjo pulsas arba tapo netolygus, ištino liežuvis arba gerklė, pradėjote čiaudėti, švokšti, staiga tapo sunku kvėpuoti arba ėmė svaigti galva, tai gali būti sunki alerginė reakcija į vaistą. Pastebėję tokių požymių nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Galvos skausmas ir sloga.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Gerklės skausmas, nosies užgulimas ar užsikimšusi nosis, kosulys, viduriavimas, vėmimas, skrandžio skausmas, per mažas fenilalanino kiekis kraujyje, nevirškinimas ir šleikštulys (pykinimas) (žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Gastritas (skrandžio gleivinės uždegimas), ezofagitas (stemplės gleivinės uždegimas).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Sapropterin Dipharma**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Buteliuką laikykite sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Sapropterin Dipharma sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra sapropterino dihidrochloridas. Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg sapropterino dihidrochlorido (atitinka 77 mg sapropterino).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), krospondonas A, kopovidonas K28, askorbo rūgštis (E300), natrio stearilo fumaratas, riboflavinai (E101), koloidinis bevandenis silicio oksidas (E551). Žr. 2 skyrių „Sapropterin Dipharma sudėtyje yra natrio“.

### **Sapropterin Dipharma išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Sapropterin Dipharma 100 mg tirpinamosios tabletės yra baltos-balkšvos spalvos, maždaug 10 mm x 3,65 mm, apvalios tabletės su „11“ įspaudu vienoje pusėje ir vagele kitoje pusėje. Vagelė nėra skirta tabletei perlaužti.

Vaistas tiekiamas buteliukuose su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriame yra sausiklis (silikagelis). 30 ir 120 tirpinamųjų tablečių pakuotės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

arba

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
Malta

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Sapropterin Dipharma 100 mg milteliai geriamajam tirpalui Sapropterin Dipharma 500 mg milteliai geriamajam tirpalui sapropterino dihidrochloridas (*sapropterini dihydrochloridum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Sapropterin Dipharma ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sapropterin Dipharma
3. Kaip vartoti Sapropterin Dipharma
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sapropterin Dipharma
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Sapropterin Dipharma ir kam jis vartojamas

Sapropterin Dipharma sudėtyje yra veikliosios medžiagos sapropterino, kuris yra sintetinė kopija organizmo medžiagos, kuri vadinama tetrahydrobiopterinu (BH4). BH4 organizmui yra būtinas aminorūgšties fenilalanino panaudojimui gaminant kitą aminorūgštį tiroziną.

Sapropterin Dipharma skirtas bet kokio amžiaus pacientams hiperfenilalaninemijai (HFA) arba fenilketonurijai (FKU) gydyti. HFA ir FKU pasireiškia dėl nenormaliai padidėjusio fenilalanino kiekio kraujyje, kuris gali būti kenksmingas žmogaus organizmui. Kai kuriems į BH4 reaguojantiems pacientams Sapropterin Dipharma n šį lygį sumažina ir gali padėti padidinti fenilalanino kiekį, kurį būtų galima įtraukti į dietą.

Šis vaistas taip pat vartojamas įvairaus amžiaus pacientams BH4 trūkumui – paveldėtai ligai, dėl kurios organizmas negamina pakankamai BH4, – gydyti. Dėl labai sumažėjusio BH4 kiekio fenilalaninas tinkamai nepanaudojamas, todėl kaupiasi kraujyje ir pasireiškia jo kenksmingas poveikis. Pakeisdamas BH4, kurio organizmas nesugeba pasigaminti, Sapropterin Dipharma sumažina kenksmingą fenilalanino perteklių kraujyje ir padidina toleranciją su maistu gaunamam fenilalaninui.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Sapropterin Dipharma

##### Sapropterin Dipharma vartoti negalima

- jeigu yra alergija sapropterinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Sapropterin Dipharma, ypač:

- jeigu Jums 65 arba daugiau metų;
- jeigu turite problemų su inkstais ar kepenimis;
- jeigu susirgote. Negalavimo metu rekomenduojama gydytojo konsultacija, kadangi fenilalanino

- kiekis kraujyje gali padidėti;
- jeigu Jūs turite polinkį traukuliams;

Kai Jus gydys Sapropterin Dipharma, gydytojas ištirs Jūsų kraują, norėdamas įvertinti, kiek fenilalanino ir tirozino jame yra. Prireikus, gydytojas gali nuspręsti keisti Sapropterin Dipharma dozę arba Jums skirtą dietą.

Privalote tęsti dietinį gydymą laikydamiesi gydytojo nurodymų. Nekeiskite dietos nepasitarę su gydytoju. Net jeigu vartojate Sapropterin Dipharma, jeigu fenilalanino kiekis kraujyje nėra gerai kontroliuojamas, Jums gali atsirasti sunkių neurologinių sutrikimų. Gydymo Sapropterin Dipharma metu gydytojas turi toliau dažnai stebėti fenilalanino kiekį kraujyje, **kad užtikrintų, jog fenilalanino kiekis kraujyje nebūtų per didelis arba per mažas.**

### **Kiti vaistai ir Sapropterin Dipharma**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- levodopą (Parkinsono ligos gydymui);
- vaistus vėžiui gydyti (pvz., metotreksatą);
- vaistus bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., trimetoprimą);
- vaistus, kurie praplečia kraujagysles (pvz., gliceriltrinitratą (GTN), izosorbiddinitratą (ISDN), natrio nitroprusidą (NNP), molsidominą, minoksidilį).

### **Nėštumas, žindymas ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia, gydytojas Jums patars kaip tinkamai kontroliuoti fenilalanino kiekį. Jeigu prieš pastojant ir nėštumo metu fenilalanino kiekis motinos kraujyje nėra griežtai kontroliuojamas, tai gali pakenkti ir motinai, ir vaisiui. Prieš pastojant ir nėštumo metu gydytojas stebės apribotą su maistu gaunamo fenilalanino suvartojimą.

Jeigu griežtas dietos laikymasis nepakankamai sumažina fenilalanino kiekį kraujyje, gydytojas nuspręs, ar Jums reikia vartoti šį vaistą.

Jeigu žindote kūdikį, šio vaisto vartoti negalima.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Manoma, kad Sapropterin Dipharma gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

### **Sapropterin Dipharma sudėtyje yra kalio**

*Sapropterin Dipharma 100 mg miltelių geriamajam tirpalui*

Kiekviename šio vaisto paketėlyje yra 0,3 mmol (11,7 mg) kalio. Būtina atsižvelgti, jei sutrikusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste.

*Sapropterin Dipharma 500 mg miltelių geriamajam tirpalui*

Kiekviename šio vaisto paketėlyje yra 1,6 mmol (62,6 mg) kalio. Būtina atsižvelgti, jei sutrikusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste.

## **3. Kaip vartoti Sapropterin Dipharma**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Sapropterin Dipharma 500 mg skirtas tik pacientams, sveriantiems daugiau nei 25 kg.

### **Dozavimas sergant FKU**

Rekomenduojama pradinė Sapropterin Dipharma dozė FKU sergantiems pacientams yra 10 mg



kiekvienam kūno svorio kilogramui. Kaip vienkartinę paros dozę, Sapropterin Dipharma, norėdami padidinti absorbciją, suvartokite kartu su maistu ir kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, geriausia ryte. Gydytojas, priklausomai nuo Jūsų būklės, gali koreguoti dozę, paprastai nuo 5 iki 20 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui per parą.

#### **Dozavimas esant BH4 trūkimui**

Rekomenduojama pradinė Sapropterin Dipharma dozė pacientams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, yra nuo 2 iki 5 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui. Sapropterin Dipharma, norėdami padidinti absorbciją, suvartokite kartu su maistu. Visą paros dozę padalykite į 2 ar 3 dalis ir tolygiai paskirstykite. Gydytojas, priklausomai nuo Jūsų būklės, gali koreguoti dozę iki 20 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui per parą.

**Žemiau pateikta lentelė yra pavyzdys, kaip apskaičiuoti atitinkamą dozę**

<b>Kūno svoris (kg)</b>	<b>100 mg paketėlių skaičius (dozė 10 mg/kg kūno svorio)</b>	<b>100 mg paketėlių skaičius (dozė 20 mg/kg kūno svorio)</b>	<b>500 mg paketėlių skaičius (dozė 10 mg/kg kūno svorio)</b>	<b>500 mg paketėlių skaičius (dozė 20 mg/kg kūno svorio)</b>
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

#### **Vartojimo metodas**

FKU sergantys pacientai visą paros dozę turi suvartoti vienu kartu kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, geriausiai ryte.

Pacientams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, visą paros dozę reikia dalyti į 2 ar 3 dalis ir tolygiai paskirstyti.

#### Vartojimas pacientams, kurių kūno svoris yra didesnis kaip 20 kg

Būtinai išsiaiškinkite, kokią Sapropterin Dipharma miltelių dozę jums gydytojas išrašė.

#### *Sapropterin Dipharma 100 mg milteliai geriamajam tirpalui*

Jei reikalingos didesnės dozė, gydytojas geriamajam tirpalui gali skirti ir Sapropterin Dipharma 500 mg miltelių.

#### *Sapropterin Dipharma 500 mg milteliai geriamajam tirpalui*

Jei reikalingos didesnės dozės, gydytojas geriamajam tirpalui gali skirti ir Sapropterin Dipharma 100 mg miltelių.

Paketėlį (-ius) atplėškite tik tuomet, kai būsite pasiruošę juos vartoti.

#### *Paketėlio (-ių) paruošimas*

- Atidarykite Sapropterin Dipharma miltelių geriamam tirpalui paketėlį (-ius), sulenkdami ir nuplėsdami ar nukirpdami taškuotą liniją paketėlio viršutinėje dalyje.
- Išpilkite paketėlio (-ių) turinį į nuo 120 ml iki 240 ml vandens. Ištirpinus Sapropterin Dipharma miltelius vandenyje, tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ar geltonas.

#### *Vaistų vartojimas*

- Išgerkite tirpalą per 30 minučių.

#### Vartojimas vaikams, kurių kūno svoris yra mažesnis kaip 20 kg

Vaikams, kurių svoris nesiekia 20 kg, Sapropterin Dipharma paruošti naudokite tik 100 mg paketėlius.

Dozė paremta kūno svoriu. Jūsų vaikui augant, ji bus keičiama. Gydytojas Jums nurodys:

- vienai dozei reikalingą Sapropterin Dipharma 100 mg paketėlių skaičių;
- vienai Sapropterin Dipharma dozei sumaišyti reikalingą vandens kiekį;
- tirpalo kiekį, kurį turėsite duoti savo vaikui atsižvelgiant į jam paskirtą dozę.

Jūsų vaikas turi išgerti tirpalą su maistu.

Sugirdykite savo vaikui paskirtą tirpalo kiekį per 30 minučių po ištirpinimo. Jeigu negalite sugirdyti savo vaikui dozės per 30 minučių po miltelių ištirpinimo, turėsite paruošti naują tirpalą, nes nesuvartoto tirpalo po 30 minučių vartoti nebegalima.

*Reikmenys, reikalingi Jūsų vaiko Sapropterin Dipharma dozei paruošti ir sugirdyti:*

- vienai dozei reikalingas Sapropterin Dipharma 100 mg paketėlių skaičius;
- vaisto taurelė, sugraduota 20, 40, 60 ir 80 ml padalomis;
- stiklinė arba taurelė;
- mažas šaukštelis arba švarus virtuvės įrankis, skirtas maišyti;
- geriamasis švirkštas (sugraduotas 1 ml padalomis) (10 ml švirkštas  $\leq$  10 ml tūriui vartoti arba 20 ml švirkštas  $>$  10 ml tūriui vartoti).

Paprašykite gydytojo vaisto taurelės milteliams tirpinti ir 10 ml arba 20 ml geriamojo švirkšto, jei neturite šių reikmenų.

*Dozės paruošimo veiksmai:*

- Suberkite skirtą Sapropterin Dipharma 100 mg paketėlių kiekį į vaisto taurelę. Įpilkite į taurelę vandens kiekį, kurį nurodė gydytojas (pvz., gydytojas nurodė Jums vartoti 20 ml vienam Sapropterin Dipharma paketėliui ištirpinti). Patikrinkite, ar skysčio kiekis atitinka gydytojo nurodytą kiekį. Maišykite mažu šaukšteliu arba švari virtuvės įrankiu, kol milteliai ištirps. Ištirpinus miltelius vandenyje, jis turi būti skaidrus, bespalvis ar geltonas.
- Jeigu gydytojas Jums pasakė vartoti tik dalį tirpalo, nukreipkite geriamojo švirkšto galiuką į vaisto taurelę. Lėtai traukite stūmoklį atgal, kad įtrauktumėte gydytojo nurodytą kiekį.
- Perkelkite tirpalą lėtai stumdami stūmoklį, kol visas geriamajame švirkšte esantis tirpalas bus perkeltas į vartojimui skirtą stiklinę ar taurelę (pvz., jeigu gydytojas nurodė ištirpinti du Sapropterin Dipharma 100 mg paketėlius 40 ml vandens ir skirti Jūsų vaikui 30 ml, turėsite 20 ml geriamuoju švirkštu du kartus įtraukti 30 ml (pvz., 20 ml + 10 ml) tirpalo ir perkelti jį į vartojimui skirtą stiklinę ar taurelę). Naudokite 10 ml geriamąjį švirkštą  $\leq$  10 ml tūriui vartoti arba 20 ml geriamąjį švirkštą  $>$  10 ml tūriui vartoti.
- Jeigu Jūsų vaikas yra per mažas gerti iš stiklinės ar taurelės, galite skirti tirpalą geriamuoju švirkštu. Įtraukite reikiamą vaisto taurelėje paruošto tirpalo tūrį ir įkiškite geriamojo švirkšto galiuką į vaiko burną. Nukreipkite geriamojo švirkšto galiuką į kiekvieną skruostą. Iš lėto trumpais judesiais stumkite stūmoklį, kad būtų sustumtas visas geriamajame švirkšte esantis tirpalas.
- Visą likusį tirpalą išmeskite. Išimkite stūmoklį iš geriamojo švirkšto cilindro. Abi geriamojo švirkšto dalis ir vaisto taurelę nuplaukite šiltu vandeniu ir išdžiovinkite ore. Kai geriamasis švirkštas bus sausas, vėl įstatykite stūmoklį į cilindrą. Geriamąjį švirkštą ir vaisto taurelę pasilikite iki kito naudojimo.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Sapropterin Dipharma dozę?**

Jeigu Sapropterin Dipharma vaisto pavartosite daugiau nei skirta, galite patirti šalutinį poveikį, kuris gali pasireikšti galvos skausmu arba svaigimu. Pavartoję didesnę nei skirta Sapropterin Dipharma dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Pamiršus pavartoti Sapropterin Dipharma**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę vartokite įprastu laiku.

### **Nustojus vartoti Sapropterin Dipharma**

Nenustokite vartoti Sapropterin Dipharma prieš tai nepasitarę su savo gydytoju, nes fenilalanino kiekis Jūsų kraujyje gali padidėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gauta pranešimų apie kelis alerginių reakcijų (pvz., odos išbėrimo ir sunkių reakcijų) atvejus. Jų dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Jeigu atsirado raudonų niežtinčių iškilimų (dilgėlinė), sloga, jeigu padažnėjo pulsas arba tapo netolygus, ištinę liežuvis arba gerklė, pradėjote čiaudėti, švokšti, staiga tapo sunku kvėpuoti arba ėmė svaigti galva, tai gali būti sunki alerginė reakcija į vaistą. Pastebėję tokių požymių nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)  
Galvos skausmas ir sloga.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)  
Gerklės skausmas, nosies užgulimas ar užsikimšusi nosis, kosulys, viduriavimas, vėmimas, skrandžio skausmas, per mažas fenilalanino kiekis kraujyje, nevirškinimas ir šleikštulys (pykinimas) (žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)  
Gastritas (skrandžio gleivinės uždegimas), ezofagitas (stemplės gleivinės uždegimas).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

#### **5. Kaip laikyti Sapropterin Dipharma**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir paketėlio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

#### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

##### **Sapropterin Dipharma sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra sapropterino dihidrochloridas.  
*Sapropterin Dipharma 100 mg:* kiekviename paketėlyje yra 100 mg sapropterino dihidrochlorido (atitinka 77 mg sapropterino).  
*Sapropterin Dipharma 500 mg:* kiekviename paketėlyje yra 500 mg sapropterino dihidrochlorido (atitinka 384 mg sapropterino).

- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), kalio citratas (E332), sukralozė (E955), askorbo rūgštis (E300). Žr. 2 skyrių „Sapropterin Dipharma sudėtyje yra kalio“.

### **Sapropterin Dipharma išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Milteliai geriamajam tirpalui yra baltos - gelsvos spalvos. Dozuotuose miltelių paketėliuose yra 100 mg sapropterino dihidrochlorido.

Pakuotės po 30 paketėlių.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

arba

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.