

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sapropterin Dipharma 100 mg pilloli li jinħallu

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tinħall fiha 100 mg ta' sapropterin dihydrochloride ekwivalenti għal 77 mg ta' sapropterin.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinħall.

Pillola tonda ta' kulur abjad maħmuġ sa kemmxejn fl-isfar ċar, b'daqs ta' madwar 10 mm x 3.65 mm, imnaqqaxa b'"11" fuq naħa waħda u b'sinjal imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Is-sinjal imnaqqax mhuwiex intiż biex tinqasam il-pillola.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Sapropterin Dipharma huwa indikat għat-trattament ta' iperfenilalaninemija (HPA - hyperphenylalaninaemia) f'adulti u pazjenti pedjatriċi ta' kull età li jsufri mill-fenilketonurja (PKU - phenylketonuria), li jkunu għa' wrew rispons għal dan it-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Sapropterin Dipharma huwa indikat ukoll għat-trattament ta' iperfenilalaninemija (HPA) f'adulti u pazjenti pedjatriċi ta' kull età b'defiċjenza ta' tetrahydrobiopterin (BH4), u li jkunu wrew rispons għal dan it-trattament (ara sezzjoni 4.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'sapropterin dihydrochloride għandha tinbeda u tiġi mmonitorjata minn tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-PKU u tad-defiċjenza ta' BH4.

Sabiex wieħed jiżgura l-kontroll adegwat tal-livelli ta' phenylalanine fid-demm u l-bilanċ nutrizjonali, hemm bżonn ta' kontroll b'mod attiv tal-ammont ta' phenylalanine fid-dieta kif ukoll tal-kosnum globali ta' proteina fid-dieta waqt l-użu ta' dan il-prodott mediċinali.

Peress li HPA dovuta għal jew PKU jew għad-defiċjenza ta' BH4 hija kundizzjoni kronika, ladarba jidher li jkun hemm rispons, Sapropterin Dipharma għandu jitkompla fit-tul (ara sezzjoni 5.1).

Pożoloġija

PKU

Id-doża tal-bidu ta' sapropterin dihydrochloride f'adulti u f'pazjenti pedjatriċi li jsufri mill-PKU hija ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem darba kuljum. Id-doża hija aġġustata normalment bejn 5 u 20 mg/kg/jum, sabiex wieħed jikseb u jżomm il-livelli adegwati ta' phenylalanine fid-demm, kif definiti mit-tabib.

Defiċjenza ta' BH4

Id-doża tal-bidu ta' sapropterin dihydrochloride f'adulti u f'pazjenti pedjatriċi li jsofru mid-defiċjenza ta' BH4, hija doża totali ta' minn 2 sa 5 mg/kg piż tal-ġisem darba kuljum. Id-doži jistgħu jiġu aġġustati sa total ta' 20 mg/kg kuljum.

Sapropterin Dipharma huwa pprovdut f'pilloli ta' 100 mg. Id-doża ta' kuljum ikkalkulata skont il-piż tal-ġisem għandha tiġi mqarriba sal-iktar multiplu viċin ta' 100. Pereżempju, doża kkalkulata ta' 401 sa 450 mg għandha tiġi mqarriba 'l isfel għal 400 mg, li hija ekwivalenti għal 4 pilloli. Doża kkalkulata ta' 451 mg sa 499 mg għandha tiġi mqarriba 'l fuq sa 500 mg, li hija ekwivalenti għal 5 pilloli.

Aġġustament fid-doża

It-trattament b'sapropterin tista' tnaqqas il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm taħt il-livell terapewtiku mixtieq. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' sapropterin dihydrochloride jew ta' modifika tal-ammonti ta' phenylalanine fid-dieta, sabiex jintlaħqu u jinżammu l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm fil-medda terapewtika mixtieqa.

Il-livelli ta' phenylalanine u tyrosine fid-demmm għandhom jiġu ttestjati, b'mod partikolari fil-popolazzjoni pedjatrika, ġimgha sa ġimagħtejn wara kull aġġustament tad-doża u mmonitorjati b'mod frekwenti minn hemm 'il quddiem, taħt id-direzzjoni tat-tabib kuranti.

Jekk jiġi osservat kontroll inadegwat tal-livelli ta' phenylalanine fid-demmm matul it-trattament b'sapropterin dihydrochloride, l-aderenza tal-pazjent mat-trattament u d-dieta kif inhuma preskritti qabel jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' sapropterin.

It-twaqqif tat-trattament għandu jseħh biss taħt is-superviżjoni ta' tabib. Jaf ikun meħtieġ monitoraġġ iktar frekwenti, għax il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm jistgħu jiżdiedu. Jista' jkun hemm bżonn ta' modifikazzjoni tad-dieta sabiex jinżammu l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm fil-medda terapewtika mixtieqa.

Kif jiġi stabbilit ir-rispons

Hu ta' importanza primarja li t-trattament jinbeda kmieni kemm jista' jkun sabiex jiġi evitat li jitfaċċaw manifestazzjonijiet kliniċi mhux reversibbli ta' disturbi newroloġiċi f'pazjenti pedjatriċi u defiċjenzi konjittivi u disturbi psikjatriċi fl-adulti minhabba żidiet sostnuti fil-livell ta' phenylalanine fid-demmm.

Ir-rispons għal dan il-prodott mediċinali huwa ddeterminat minn tnaqqis ta' phenylalanine fid-demmm. Il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm għandhom jiġu verifikati qabel l-ghoti ta' sapropterin dihydrochloride, kif ukoll wara ġimgha ta' użu bid-doża tal-bidu rrakkomandata. Jekk jiġi osservat tnaqqis mhux sodisfaċenti fil-livelli ta' phenylalanine fid-demmm, allura d-doża tista' kull ġimgha tiġi miżjudha sa massimu ta' 20 mg/kg/jum, b'monitoraġġ kontinwu tal-livelli ta' phenylalanine fid-demmm ta' kull ġimgha għal perjodu ta' xahar. L-ammont ta' phenylalanine fid-dieta għandu jinżamm f'livell kostanti matul dan il-perjodu.

Wieħed jista' jgħid li hemm rispons sodisfaċenti jekk ikun hemm tnaqqis ta' ≥ 30 fil-mija fil-livelli ta' phenylalanine fid-demmm jew jekk jinkisbu l-miri terapewtiċi ta' phenylalanine fid-demmm kif definiti għal pazjent individwali mit-tabib kuranti. Pazjenti li ma jilhqux dan il-livell ta' rispons matul il-perjodu ta' xahar prova deskritt, għandhom jiġu kkunsidrati li ma kienx hemm rispons, u għalhekk dawn il-pazjenti ma għandhomx jiġu ttrattati b'sapropterin dihydrochloride u l-ghoti ta' sapropterin dihydrochloride għandu jitwaqqaf.

Meta r-rispons għal dan il-prodott mediċinali jkun ġie stabbilit, d-doża tista' tiġi aġġustata fi hdan il-medda ta' bejn 5 u 20 mg/kg/jum, skont ir-rispons għat-terapija.

Huwa rrakkomandat li l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm u dawk ta' tyrosine jiġu ttestjati ġimgha jew ġimagħtejn wara kull aġġustament fid-doża, u wara jiġu osservati u segwiti frekwentement, taħt id-direzzjoni tat-tabib kuranti.

Pazjenti ttrattati b'sapropterin dihydrochloride għandhom ikomplu b'dieta fejn phenylalanine huwa ristrett u regolarment għandhom jissottomettu ruħhom għal valutazzjoni klinika (eż. il-monitoraġġ tal-livelli ta' phenylalanine u tyrosine fid-demm, tat-tehid tan-nutrijenti u tal-iżvilupp psiko-motorju).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' sapropterin dihydrochloride f'pazjenti ta' iktar minn 65 sena għadhom ma ġewx determinati. Għaldaqstant, wiehed għandu jeżerċita l-kawtela qabel jikteb riċetta għal pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' sapropterin dihydrochloride f'pazjenti li jkunu qed ibatu b'insuffiċjenza tal-kliewi jew tal-fwied għadhom ma ġewx determinati. Wiehed għandu joqgħod attent jikteb riċetta għal dan il-grupp ta' pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pożoloġija hi l-istess fl-adulti, it-tfal u l-adolesxenti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Sabiex jiżdied l-assorbiment, il-pilloli Sapropterin Dipharma għandhom jingħataw mal-ikel.

Għal pazjenti b'PKU, Sapropterin Dipharma għandu jingħata bħala doża waħda kuljum, fl-istess hin tal-ġurnata u preferibbilment filgħodu.

Għal pazjenti b'defiċjenza ta' BH4, aqşam id-doża totali ta' kuljum f'2 jew 3 doži, distribwiti tul il-ġurnata.

In-numru ta' pilloli preskritti għandhom jitpoġġew f'tazza jew kikkra bl-ilma jew bil-meraq tat-tuffieħ u għandhom jiġihawdu sakemm jinħallu. Il-pilloli jistgħu jdumu xi ftit minuti biex jinħallu. Biex il-pilloli jinħallu aktar malajr jistgħu jiġu mithuna. Frak żgħir jista' jkun viżibbli fis-soluzzjoni u mhux se jaffettwa l-effettività tal-prodott mediċinali. Is-soluzzjoni għandha tinxtorob mhux aktar tard minn 15 sa 20 minuta minn meta tkun ġiet ippreparata.

Il-pilloli li jinħallu Sapropterin Dipharma jistgħu wkoll jitfarrku u mbagħad jiġihalltu f'ammont żgħir ta' ikel artab, bħal zalza tat-tuffieħ jew pudina.

Id-doża preskritta tal-pilloli li jinħallu Sapropterin Dipharma mahlula fl-ilma kif deskritt hawn fuq, tista' tingħata permezz ta' tubu tat-tmiġ enterali ≥ 4 Fr (skala tal-kateters Franciża). Segwi l-istruzzjonijiet tal-manifattur għat-tubu tat-tmiġ biex tagħti l-prodott mediċinali. Sabiex tiżgura dożaġġ xieraq, wara l-ġoti tas-soluzzjoni orali, it-tubu tat-tmiġ enterali għandu jitlaħlaħ bl-ilma. Ara sezzjoni 6.6 għal aktar dettalji.

Pazjenti b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 20 kg

In-numru ta' pilloli preskritti għandhom jitpoġġew f'tazza jew kikkra b'60 sa 240 mL ilma jew meraq tat-tuffieħ u jiġihawdu sakemm jinħallu.

Tfal b'piż tal-ġisem sa 20 kg

L-apparat tal-kejl meħtieġ għad-dożaġġ fi tfal b'piż tal-ġisem ta' massimu ta' 20 kg (jiġifieri tazza bi gradwazzjonijiet f'20, 40, 60, 80 mL; siringi tal-halq ta' 10 mL u 20 mL bi gradwazzjoni f'divizjonijiet ta' 1 mL) mhumix inklużi fil-pakkett ta' Sapropterin Dipharma. Dan l-apparat huwa pprovdut liċ-ċentri pedjatriċi speċjalizzati għal difetti fil-metabolizmu li jkunu hemm mit-twelid, biex jiġu pprovduti lil dawk li jiehdu ħsieb tal-pazjenti.

Skont id-doża (f'mg/kg/jum), in-numru adatt ta' pilloli għandu jinħall f'volum ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ kif muri f'Tabelli 1-4, fejn il-volum tas-soluzzjoni li għandha tingħata huwa kkalkulat skont id-

doża totali preskritta ta' kuljum. In-numru preskritt ta' pilloli għal doża ta' 2, 5, 10 u 20 mg/kg/jum għandu jitpoġġa f'kikkra (li turi l-marki adatti ta' gradwazzjoni f'livelli ta' 20, 40, 60 u 80 mL) bl-ammont ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ kif muri f'Tabelli 1-4, u dawn għandhom jiġhawdu sakemm jinħallu. Għal dożaġġ ugwali għal 100 mg u multipli ta' 100 mg, il-pilloli li jinħallu jistgħu jiġu mħallta wkoll f'ammont żgħir ta' ikel artab, bħal zalza tat-tuffieħ jew pudina.

Jekk jehtieġ li jingħata porzjon biss ta' din is-soluzzjoni, għandha tintuża siringa tal-ħalq biex tiġbed il-volum ta' soluzzjoni li tkun trid tingħata. Is-soluzzjoni mbagħad tkun tista' tiġi trasferita f'tazza oħra għall-ġhoti tal-prodott mediċinali. Għal tfal żgħar, tista' tintuża siringa tal-ħalq. Siringa tal-ħalq ta' 10 mL għandha tintuża għall-ġhoti ta' volumi ta' 10 mL u siringa tal-ħalq ta' 20 mL għandha tintuża għall-ġhoti ta' volumi ta' > 10 mL.

Tabella 1: Tabella tad-dożaġġ għal doża ta' 2 mg/kg kuljum għal tfal li jiżnu sa 20 kg

Piż (kg)	Doża totali ta' kuljum (mg/jum)	Numru ta' pilloli li għandhom jinħallu (qawwa ta' 100 mg biss)	Volum ta' dissoluzzjoni (mL)	Volum ta' soluzzjoni li jrid jingħata (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

*Jirrifletti l-volum għad-doża totali ta' kuljum.

Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata fi żmien 20 minuta għal soluzzjoni tal-pilloli.

Tabella 2: Tabella tad-dożaġġ għal doża ta' 5 mg/kg kuljum għal tfal li jiżnu sa 20 kg

Piż (kg)	Doża totali ta' kuljum (mg/jum)	Numru ta' pilloli li għandhom jinħallu (qawwa ta' 100 mg biss)	Volum ta' dissoluzzjoni (mL)	Volum ta' soluzzjoni li jrid jingħata (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

*Jirrifletti l-volum għad-doża totali ta' kuljum.

Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata fi żmien 20 minuta għal soluzzjoni tal-pilloli.

Tabella 3: Tabella tad-dożaġġ għal doża ta' 10 mg/kg kuljum għal tfal li jiżnu sa 20 kg

Piż (kg)	Doża totali ta' kuljum (mg/jum)	Numru ta' pilloli li għandhom jinhallu (qawwa ta' 100 mg biss)	Volum ta' dissoluzzjoni (mL)	Volum ta' soluzzjoni li jrid jinghata (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

*Jirrifletti l-volum għad-doża totali ta' kuljum.

Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata fi żmien 20 minuta għal soluzzjoni tal-pilloli.

Tabella 4: Tabella tad-dożaġġ għal doża ta' 20 mg/kg kuljum għal tfal li jiżnu sa 20 kg

Piż (kg)	Doża totali ta' kuljum (mg/jum)	Numru ta' pilloli li għandhom jinhallu (qawwa ta' 100 mg biss)	Volum ta' dissoluzzjoni (mL)	Volum ta' soluzzjoni li jrid jinghata (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

*Jirrifletti l-volum għad-doża totali ta' kuljum.

Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata fi żmien 20 minuta għal soluzzjoni tal-pilloli.

Għat-tindif, il-plaġer għandu jitneħħa mill-bettija tas-siringa tal-ħalq. Iż-żewġ partijiet tas-siringa tal-ħalq u t-tazza għandhom jinħaslu b' ilma sħun u għandhom jithallew jinxfu għall-arja. Meta s-siringa tal-ħalq tinxef, il-plaġer għandu jitpoġġa lura għol-bettija. Is-siringa tal-ħalq u t-tazza għandhom jinħażnu għall-użu li jmiss.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Konsum fid-dieta

Pazjenti ttrattati b'sapropterin dihydrochloride għandhom ikomplu b'dieta fejn phenylalanine huwa ristrett u regolarment għandhom jissottomettu ruħhom għal valutazzjoni klinika (eż. il-monitoraġġ tal-livelli ta' phenylalanine u tyrosine fid-demm, tat-tehid tan-nutrijenti u tal-iżvilupp psiko-motorju).

Livelli baxxi ta' phenylalanine u tyrosine fid-demm

Disfunzjoni fit-tul jew li tirrepeti ruħha fir-rotta metabolika tal-phenylalanine-tyrosine-dihydroxy-L-phenylalanine (DOPA), tista' tirriżulta f'defiċjenza ta' proteini fil-ġisem u fis-sintesi ta' sustanzi newrotrasmittorji. Esponiment fit-tul għal livelli baxxi ta' phenylalanine u ta' tyrosine fid-demm waqt it-tfulija għe assoċjat ma' tfixkil fl-iżvilupp newroloġiku. Sabiex wieħed jiżgura l-kontroll adegwat tal-livelli ta' phenylalanine u tyrosine fid-demm u l-bilanċ nutrizjonali, hemm bżonn ta' kontroll b'mod attiv tal-ammont ta' phenylalanine fid-dieta kif ukoll tal-konsum globali ta' proteina fid-dieta waqt l-użu ta' sapropterin dihydrochloride.

Disturbi fis-saħħa

Il-konsultazzjoni ma' tabib hija rrakkomandata waqt il-mard peress li l-livelli ta' phenylalanine fid-demm jistgħu jiżiedu.

Disturbi ta' konvulżjonijiet

Għandu jkun hemm kawtela meta sapropterin dihydrochloride jiġi preskritt lil pazjenti li jkunu qed jirċievu t-trattament b'levodopa. Każijiet ta' konvulżjonijiet, aggravament ta' konvulżjoni, żieda fl-eċċitabilità u fl-irritabilità għew osservati matul l-ghoti flimkien ta' levodopa u sapropterin f'pazjenti b'defiċjenza ta' BH4 (ara sezzjoni 4.5).

Waqfien tat-trattament

Tista' sseħħ rikorrenza, li tiġi definita minn żieda fil-livelli ta' phenylalanine għal livelli oġġla minn dawk ta' qabel it-trattament, hekk kif jitwaqqaf it-trattament.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Għalkemm l-għoti fl-istess hin ta' inibituri ta' dihydrofolate reductase (eż. methotrexate, trimethoprim) ma għiex studjat, dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jfixxlu l-metaboliżmu tal-BH4. Hija rrakkomandata l-kawtela meta jiġu użati prodotti mediċinali simili waqt l-użu ta' sapropterin dihydrochloride.

BH4 huwa ko-fattur għan-nitric oxide synthetase. Hija rrakkomandata l-kawtela waqt l-użu ta' sapropterin dihydrochloride fl-istess hin mal-prodotti mediċinali kollha li jikkawżaw ważodilatazzjoni, inklużi dawk li jingħataw b'mod topikali, billi jikkawżaw metaboliżmu jew azzjoni tal-ossidu nitriku (NO), li jinkludu d-donaturi klassiċi NO (bħal glyceryl trinitrate (GTN), isosorbide dinitrate (ISDN), sodium nitroprusside (SNP) u molsidomin), inibituri tal-phosphodiesterase tat-tip 5 (PDE-5) u minoxidil.

Għandu jkun hemm kawtela meta sapropterin dihydrochloride jiġi preskritt lil pazjenti li jkunu qed jirċievu t-trattament b'levodopa. Każijiet ta' konvulzjonijiet, aggravament ta' konvulzjoni, żieda fl-eċċitabilità u fl-irritabilità għew osservati matul l-għoti flimkien ta' levodopa u sapropterin f'pazjenti b'defiċjenza ta' BH4.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' sapropterin dihydrochloride f'nisa tqal. Studji f'annimali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embrijun/fetu, fuq il-ħlas jew fuq l-iżvilupp wara t-twelid.

Data dwar riskju għall-omm u/jew dwar riskju embrijufetali assoċjat mal-marda, disponibbli mill-Istudju Kollaborattiv dwar Fenilketonurja Materna (Maternal Phenylketonuria Collaborative Study) fuq ammont moderat ta' tqaliet u twelid ta' trabi ħajjin (bejn 300-1 000) f'nisa affettwati minn PKU, uriet li livelli mhux ikkontrollati ta' phenylalanine oghla minn 600 µmol/L huma assoċjati ma' inċidenza għolja ħafna ta' anomaliji newroloġiċi, kardijaċi u tat-tkabbir u dismorfizmu tal-wiċċ.

Għaldaqstant, il-livelli ta' phenylalanine fid-demm tal-omm għandhom jiġu kkontrollati strettament qabel u waqt it-tqala. Jekk il-livelli ta' phenylalanine fid-demm tal-omm ma jkunux ikkontrollati strettament qabel u waqt it-tqala, dan jista' jkun ta' dannu kemm għall-omm u kemm għall-fetu. Ir-restrizzjoni tal-konsum ta' phenylalanine fid-dieta taħt sorveljanza tat-tabib, qabel u matul it-tqala, hija l-ewwel għażla tat-trattament f'dan il-grupp ta' pazjenti.

L-użu ta' sapropterin dihydrochloride għandu jiġi kkunsidrat biss jekk l-immaniġjar strett fid-dieta mhux adegwat biex inaqqas il-livelli ta' phenylalanine fid-demm. Wieħed għandu joqgħod attent meta jikteb riċetta għal din il-mediċina għal nisa tqal.

Treddigh

Mhux magħruf jekk sapropterin jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Sapropterin dihydrochloride m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

Fi studji qabel l-użu kliniku, ma għiex osservat l-ebda effett ta' sapropterin fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sapropterin Dipharma m'għandu l-ebda effett, jew ftit li xejn għandu effett, fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Approssimattivament 35% minn 579 pazjent li kellhom 4 snin jew iżjed li rċewew trattament b'sapropterin dihydrochloride (5 sa 20 mg/kg/jum) fil-provi kliniċi għal sapropterin, esperjenzaw reazzjonijiet avversi. L-iżjed reazzjonijiet avversi li ġew irrapurtati b'mod komuni kienu l-uġiġħ ta' ras u flissjoni.

Fi prova klinika addizzjonali, madwar 30% mis-27 tifel/tifla li kellhom inqas minn 4 snin, li rċewew trattament b'sapropterin dihydrochloride (10 jew 20 mg/kg/jum) kellhom reazzjonijiet avversi. L-iktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurati b'mod komuni huma "tnaqqis fil-livell ta' amino acid" (iperfenilalaninemija), rimettar u rinite.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Fil-provi kliniċi l-aktar importanti u fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' sapropterin, ġew identifikati r-reazzjonijiet avversi li ġejjin.

Id-definizzjonijiet li ġejjin japplikaw għat-terminolġija ta' frekwenza li tintuża minn hawn 'il quddiem: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari ħafna ($< 1/10\,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont kemm huma serji, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Disturbi fis-sistema immuni

Mhux magħruf: Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (li jinkludu reazzjonijiet allergiċi serji) u raxx

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni: Iperfenilalaninemija

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna: Uġiġħ ta' ras

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Komuni ħafna: Flissjoni

Komuni: Uġiġħ fil-faringi u l-laringi, kongestjoni tal-immieher, sogħla

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Dijarea, rimettar, uġiġħ ta' żaqq, dispepsja, dardir

Mhux magħruf: Gastrite, esofagite

Popolazzjoni pedjatrika

Il-frekwenza, it-tip, u s-severità ta' reazzjonijiet avversi fit-tfal kienu essenzjalment simili għal dawk fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ugħigh ta' ras u sturdament ġew irrappurtati wara l-ghoti ta' sapropterin dihydrochloride f' doża iktar għolja mid-doża massima rakkomandata ta' 20 mg/kg/jum. Jekk tittiehed doża eċċessiva t-trattament jikkonsisti li jtaffi s-sintomi. Tqassir tal-intervall QT (-8.32 msec) kien osservat fi studju b' doża supratherapewtika waħda ta' 100 mg/kg (5 darbiet id-doża massima rakkomandata); dan għandu jiġi kkunsidrat fl-immaniġġjar ta' pazjenti li għandhom intervall QT imqassar li jkun jeżisti minn qabel (eż. pazjenti li għandhom sindrome ta' QT qasir familjali).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tal-passaġġ alimentari u prodotti tal-metaboliżmu, diversi prodotti relattivi għas-sistema alimentarja u l-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16AX07.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-iperfenilalaninemija (HPA) tiġi ddijanostikata bħala zieda anormali fil-livelli ta' phenylalanine fid-demmi li tiġi normalment ikkawżata minn mutazzjonijiet awtosomali reċessivi involuti fil-konverżjoni tal-ġeni għall-enżima phenylalanine hydroxylase (f'kaz ta' fenilketonurja, PKU) jew għall-enżimi involuti fil-bijosintesi jew fir-rigenerazzjoni ta' 6R-tetrahydrobiopterin (6R-BH4) f'kaz ta' defiċjenza ta' BH4). Id-defiċjenza ta' BH4 hija grupp ta' disturbi li jirriżultaw minn mutazzjonijiet jew tneħħija fil-konverżjoni tal-ġeni f' waħda mill-ħames enżimi involuti fil-bijosintesi jew ir-riċiklagg tal-BH4. Fiż-żewġ każijiet, phenylalanine qatt ma jista' jiġi effettivament trasformat fl-amino acid tyrosine, li jwassal għal zieda fil-livelli ta' phenylalanine fid-demmi.

Sapropterin hija verżjoni sintetika ta' 6R-BH4 maħdum b'mod naturali, li huwa ko-fattur tal-hydroxylases għal phenylalanine, tyrosine u tryptophan.

Ir-raġunament għall-ghoti ta' sapropterin dihydrochloride f' pazjenti bi PKU li turi rispons għal BH4 huwa biex tissaħħa l-attività tal-phenylalanine hydroxylase difettuż u b'dan il-mod wiehed iżid jew jirrestawra l-metaboliżmu ossidattiv ta' phenylalanine, b'riżultat li jkun suffiċjenti biex jonqsu jew jinżammu il-livelli ta' phenylalanine fid-demmi, kif ukoll tiġi pprevenuta jew titnaqqas aktar l-akkumulazzjoni ta' phenylalanine u tiżdied it-tolleranza meta jittiehed phenylalanine fid-dieta. Ir-raġunament għall-ghoti ta' sapropterin dihydrochloride f' pazjenti li jbatu bid-defiċjenza ta' BH4 huwa sabiex dan jgħolli l-livelli defiċjenti ta' BH4, b'mod li terġa' tiġi rrestawrata l-attività ta' phenylalanine hydroxylase.

Effikaċja klinika

Il-programm ta' żvilupp kliniku ta' fażi III ta' sapropterin kien jinkludi żewġ studji kkontrollati bil-placebo f' pazjenti li jsofru bil-PKU magħżula b'mod każwali. Ir-riżultati ta' dawn l-istudji juru l-effikaċja ta' sapropterin fit-tnaqqis tal-livelli ta' phenylalanine fid-demmi u fiż-żieda tat-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta.

Fi 88 individwi b'kontroll hażin tal-PKU li meta ġew eżaminati kellhom livelli għolja ta' phenylalanine fid-demmi, 10 mg/kg/jum ta' sapropterin dihydrochloride naqqas b'mod sinifikanti l-livelli ta' phenylalanine fid-demmi meta mqabbel mal-placebo. Il-linja bażi tal-livelli ta' phenylalanine fid-demmi tal-grupp ittrattat b' sapropterine u l-grupp tal-placebo kienu simili, bil-medja $\pm$ SD mil-livelli ta' phenylalanine fid-demmi tal-linja bażi kienet ta' $843 \pm 300 \mu\text{mol/L}$ u $888 \pm 323 \mu\text{mol/L}$, rispettivament. It-tnaqqis tal-medja $\pm$ SD fil-livelli ta' phenylalanine fid-demmi mil-linja bażi fi tmiem il-perjodu ta' studju ta' 6 ġimgħat kien ta' $236 \pm 257 \mu\text{mol/L}$ għall-grupp ittrattat b' sapropterin ($n=41$)

meta mqabbel maż-żieda ta' $2.9 \pm 240 \mu\text{mol/L}$ għall-grupp ittrattat bil-plaċebo ($n=47$) ($p<0.001$). Għall-pazjenti bil-livelli ta' phenylalanine fid-demm fil-linja bażi ta' $\geq 600 \mu\text{mol/L}$, 41.9% (13/31) ta' dawk ittrattati b'sapropterin u 13.2% (5/38) ta' dawk ittrattati bil-plaċebo kellhom livelli ta' phenylalanine fid-demm $<600 \mu\text{mol/L}$ fit-tmiem tal-perjodu ta' studju ta' 6 ġimgħat ($p=0.012$).

Fi studju separat ta' 10 ġimgħat ikkontrollat bil-plaċebo, 45 pazjenti bil-PKU b'livelli ta' phenylalanine fid-demm ikkontrollati fuq dieta stabbli ristretta fejn phenylalanine jiġi ristrett (phenylalanine fid-demm ta' $\leq 480 \mu\text{mol/L}$ meta ġew irreġistrati) ġew magħżula b'mod każwali fuq bażi 3:1 għat-trattament b'sapropterin dihydrochloride 20 mg/kg/jum ($n=33$) jew bil-plaċebo ($n=12$). Wara trattament ta' 3 ġimgħat b'sapropterin dihydrochloride 20 mg/kg/jum, il-livelli ta' phenylalanine fid-demm ġew imnaqqsa b'mod sinifikanti; it-tnaqqis tal-medja $\pm$ SD mil-linja bażi fil-livelli ta' phenylalanine fid-demm f'dan il-grupp kien ta' $149 \pm 134 \mu\text{mol/L}$ ($p<0.001$). Wara 3 ġimgħat, pazjenti kemm fil-grupp ittrattat b'sapropterin u kemm f'dak ittrattat bil-plaċebo baqgħu jiġu soġġetti għal dieta fejn phenylalanine huwa ristrett u biż-żieda jew tnaqqis ta' phenylalanine fid-dieta bl-użu ta' supplimenti standardizzati tal-phenylalanine bl-iskop li l-phenylalanine fid-demm jiġi miżmum f'livell ta' $<360 \mu\text{mol/L}$. Kien hemm differenza sinifikanti fit-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta fil-grupp ta' trattament b'sapropterin imqabbel mal-grupp tal-plaċebo. Iż-żieda tal-medja $\pm$ SD fit-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta kienet $17.5 \pm 13.3 \text{ mg/kg/jum}$ fil-grupp ittrattat b'sapropterin dihydrochloride abbażi ta' 20 mg/kg/jum, imqabbala ma' $3.3 \pm 5.3 \text{ mg/kg/jum}$ għall-grupp tal-plaċebo ($p=0.006$). Għall-grupp ittrattat b'sapropterin, il-medja $\pm$ SD tat-tolleranza totali ta' phenylalanine fid-dieta kienet $38.4 \pm 21.6 \text{ mg/kg/jum}$ waqt it-trattament b'sapropterin dihydrochloride ta' 20 mg/kg/jum meta mqabbel ma' $15.7 \pm 7.2 \text{ mg/kg/jum}$ qabel it-trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà, l-effikaċja u l-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' sapropterin f'pazjenti pedjatriki li kellhom <7 snin ġew studjati f'żewġ studji open-label.

L-ewwel studju kien multiċentriku, open-label, ikkontrollat, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, li sar fi tfal li kellhom <4 snin b'dijanjosi kkonfermati ta' PKU. 56 pazjent pedjatriku b'PKU li kellhom <4 snin intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew 10 mg/kg/jum sapropterin flimkien ma' dieta fejn phenylalanine huwa ristrett ($n=27$), jew dieta fejn phenylalanine huwa ristrett biss ($n=29$) fuq il-Perjodu ta' Studju ta' 26 ġimgħa.

L-intenzjoni kienet li l-pazjenti kollha jżommu livelli ta' phenylalanine fid-demm f'medda ta' 120-360 $\mu\text{mol/L}$ (definita bħala ≥ 120 sa $<360 \mu\text{mol/L}$) permezz ta' konsum dijetetiku mmonitorjat matul il-Perjodu ta' Studju ta' 26 ġimgħa. Jekk wara madwar 4 ġimgħat, it-tolleranza tal-pazjent għal phenylalanine ma tkunx żdiedet b' $>20\%$ versus il-linja bażi, id-doża ta' sapropterin żdiedet fi stadju wiehed għal 20 mg/kg/jum.

Ir-riżultati ta' dan l-istudju wrew li dożaġġ ta' kuljum b'10 jew 20 mg/kg/jum ta' sapropterin flimkien ma' dieta fejn phenylalanine huwa ristrett wasslu għal titjib statistikament sinifikanti fit-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta meta mqabbla ma' restrizzjoni ta' phenylalanine tad-dieta waħidha, filwaqt li l-livelli ta' phenylalanine fid-demm inżammu fil-medda fil-mira (≥ 120 sa $<360 \mu\text{mol/L}$). Il-medja aġġustata tat-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta fil-grupp li kien qed jiehu sapropterin flimkien ma' dieta fejn phenylalanine huwa ristrett kienet ta' 80.6 mg/kg/jum u kienet akbar b'mod statistikament sinifikanti ($p<0.001$) mill-medja aġġustata tat-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta fil-grupp li kien qed jiehu terapija ta' phenylalanine fid-dieta waħidha (50.1 mg/kg/jum). Fil-perjodu ta' estensjoni tal-prova klinika, il-pazjenti żammew tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta waqt it-trattament b'sapropterin flimkien ma' dieta fejn phenylalanine huwa ristrett, xhieda ta' benefiċċju sostnut fuq medda ta' 3.5 snin.

It-tieni studju kien multiċentriku, mhux ikkontrollat, open-label maħsub biex jevalwa s-sigurtà u l-effett fuq il-preservazzjoni tal-funzjoni newrokonjittiva ta' sapropterin 20 mg/kg/jum flimkien ma' dieta fejn phenylalanine huwa ristrett fi tfal b'PKU li kellhom età ta' inqas minn 7 snin meta daħlu fl-istudju. L-ewwel parti tal-istudju (4 ġimgħat) inv valutat ir-rispons tal-pazjenti għal sapropterin; it-tieni parti tal-istudju (sa 7 snin ta' segwitu) evalwat il-funzjoni newrokonjittiva b'miżuri xierqa għall-età, u mmonitorjat is-sigurtà fit-tul f'pazjenti li kellhom rispons għal sapropterin. Pazjenti b'indeboliment

newrokonjittiv li kien hemm minn qabel ($IQ < 80$) ġew esklużi mill-istudju. Tlieta u disghin pazjent kienu rreġistrati fl-ewwel parti, u 65 pazjent kienu rreġistrati fit-tieni parti, li minnhom 49 (75%) pazjent temmew l-istudju u 27 (42%) pazjent minnhom ipprovdew *data* tal-Iskala Shiha tal-IQ (FSIQ, Full Scale IQ) f'sena 7.

L-Indicijiet Medji tal-Kontroll tad-Dieta nżammu bejn $133 \mu\text{mol/L}$ u $375 \mu\text{mol/L}$ ta' phenylalanine fid-demmm għall-gruppi ta' età kollha f'kull mument. Fil-linja bażi, il-punteġġ ta' Bayley-III (102, $SD=9.1$, $n=27$), il-punteġġ ta' WPPSI-III (101, $SD=11$, $n=34$) u l-punteġġ ta' WISC-IV (113, $SD=9.8$, $n=4$) medji kienu fi hdan il-medda medja għall-popolazzjoni normattiva.

Fost it-62 pazjent b'mill-inqas żewġ valutazzjonijiet tal-FSIQ, il-limitu inferjuri tal-intervall tal-kunfidenza ta' 95% tal-bidla medja fuq perjodu medju ta' sentejn kien ta' -1.6 punti, fi hdan il-varjazzjoni klinikament mistennija ta' ± 5 punti. Ma ġew identifikati ebda reazzjonijiet avversi addizzjonali meta sapropterin tkompla fit-tul fi tfal li kellhom inqas minn 7 snin.

Studji ristretti ġew imwettqa f'pazjenti ta' inqas minn 4 snin li kellhom id-defiċjenza ta' BH4, fejn ġiet użata formulazzjoni oħra tal-istess sustanza attiva (sapropterin) jew preparazzjoni mhux reġistrata ta' BH4.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Sapropterin huwa assorbit wara li l-pillola mahlula tittiehed mill-ħalq u l-konċentrazzjoni massima fid-demmm (C_{max}) tinkiseb bejn 3 u 4 sigħat wara li tittiehed id-doża fl-istat sajjem. Ir-rata u l-estent ta' assorbiment ta' sapropterin huma influwenzati mill-ikel. L-assorbiment ta' sapropterin huwa oghla wara ikla b'kontenut għoli ta' xaħam u kaloriji mqabbel ma' stat ta' sawm, li jirriżulta, bħala medja, f'konċentrazzjonijiet fid-demmm massimi li jkunu 40-85% oghla u li jiniskbu minn 4 sa 5 sigħat wara l-ġhoti.

Il-bijodisponibilità assoluta jew il-bijodisponibilità fil-bniedem wara li l-ġhoti mil-ħalq mhumieħ magħrufa.

Distribuzzjoni

Fi studji mhux kliniċi, sapropterin kien primarjament distribwit fil-kliewi, fil-glandoli adrenali u fil-fwied, kif valutati mil-livelli totali u dawk ridotti tal-konċentrazzjonijiet ta' biopterin. Fil-firien, wara ġhoti ġol-vini ta' sapropterin immarkat bir-radjuattività, instab li r-radjuattività nxterdet fil-feti. Il-ħruġ ta' biopterin totali fil-ħalib ġie muri fil-firien permezz tar-rota ġol-vini. Fil-firien, ma kien hemm l-ebda żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' biopterin totali, la fil-feti u lanqas fil-ħalib, wara l-ġhoti mill-ħalq ta' 10 mg/kg ta' sapropterin dihydrochloride.

Bijotrasformazzjoni

Sapropterin dihydrochloride huwa primarjament immetabolizzat fil-fwied għal dihydrobiopterin u biopterin. Peress li sapropterin dihydrochloride huwa verżjoni sintetika tal-prodott naturali 6R-BH4, wieħed jista' bir-raġun jistenna li jkollu l-istess metabolizmu, inkluża r-rigenerazzjoni ta' 6R-BH4.

Eliminazzjoni

Wara ġhoti ġol-vini lill-firien, sapropterin dihydrochloride jiġi prinċiplament imneħhi fl-awrina. Wara l-ġhoti mill-ħalq, hu prinċipalment imneħhi fil-ippurgar filwaqt li proporzjon żgħir huwa mneħhi fl-awrina.

Farmakonkinetika tal-popolazzjoni

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' sapropterin li tinkludi pazjenti mit-twelid sa 49 sena wriet li l-piż tal-ġisem hu l-uniku kovarjant li jaffettwa b'mod sostanzjali t-tneħħija jew il-volum tad-distribuzzjoni.

Interazzjonijiet bejn mediċina u oħra

Studji in vitro

In vitro, sapropterin ma kienx inibitur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 jew CYP3A4/5, lanqas ma kien induttur ta' CYP1A2, 2B6, jew 3A4/5.

Ibbażat fuq studju *in vitro*, sapropterin dihydrochloride jista' jinibixxi l-p-glycoprotein (P-gp) u l-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein) fl-intestini fid-dożi terapewtiċi. Konċentrazzjoni intestinali oġhla ta' sapropterin hija meħtieġa biex tinibixxi BCRP fir-rigward ta' P-gp, billi l-potenza inibitorja fil-musrana għal BCRP (IC₅₀= 267 µM) hija aktar baxxa minn P-gp (IC₅₀= 158 µM).

Studji in vivo

F'individwi f'saħħithom, l-għoti ta' doża unika ta' sapropterin fid-doża terapewtika massima ta' 20 mg/kg ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' doża unika ta' digoxin (substrat ta' P-gp) mogħtija fl-istess ħin. Ibbażat fuq ir-riżultati *in vitro* u *in vivo*, mhuwiex probabbli li l-għoti flimkien ta' sapropterin iżid l-esponiment sistemiku għall-mediċini li huma substrati għal BCRP.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika (sistema nervuża ċentrali, respiratorja, kardjovaskulari, ġenitourinarja) u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Incidenza oġhla ta' morfoloġija mikroskopika mibdula tal-kliwi (basofilja fit-tubi fejn tingabar l-awrina) giet osservata fil-firien wara l-għoti għal xi żmien mill-ħalq ta' sapropterin dihydrochloride f'esponimenti tal-massimu tad-doża irrakkomandata fil-bniedem, jew ftit oġhla.

Sapropterin instab li kien mutagenikament f'jakk fiċ-ċelluli batterjali u zieda f'aberazzjonijiet kromosomiċi giet innutata fiċ-ċelluli pulmonari u ovari tal-hamster Ċiniż. Madankollu, sapropterin ma ntweriex li hu ġenotossiku u dan kemm fi provi *in vitro* bil-limfoċiti umani u lanqas fi provi fuq mikronuklei *in vivo* fi ġrieden.

Ma giet innutata l-ebda attività tumorigenika fi studju karċinoġenitiku fil-ġrieden b'dozi mill-ħalq sa 250 mg/kg/jum (12.5 sa 50 darba aktar mill-medda ta' doża terapewtika għal bniedem).

Rimettar ġie osservat kemm fil-farmakoloġija tas-sigurtà u kemm fi studji fuq tossiċità wara dozi ripetuti. Ir-rimettar huwa kkunsidrat li huwa relatat ma' pH tas-soluzzjoni li jkun fiha sapropterin.

Ma instabet l-ebda prova ċara ta' attività teratoġenika f'firien u fi fniek b'dozi bejn wieħed u ieħor 3 sa 10 darbiet id-doża massima rrakkomandata għall-bniedem, ibbażata fuq l-erja tas-superfċje tal-ġisem.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)
Crospovidone Tip A
Copovidone K 28
Ascorbic acid (E300)

Sodium stearyl fumarate
Riboflavin (E101)
Anhydrous colloidal silica (E551)

6.2 Inkompatabilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin .

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-polietilen ta' densità għolja (HDPE) b' għatu li ma jinfetax mit-tfal b'tappijiet bil-kamin li fih dessikant (silice).

Kull flixxun fih 30 jew 120 pillola li jinħallu.
Flixxun wiehed f'kull kartuna.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

Preparazzjoni u mmaniġġar

Il-pilloli li jinħallu Sapropterin Dipharm għandhom jitpoġġew fl-ilma jew meraq tat-tuffieħ u għandhom jithawdu sakemm jinħallu. Il-pilloli li jinħallu jistgħu jiġu mħallta wkoll f'ammont żgħir ta' ikel artab (bħal zalza tat-tuffieħ jew pudina). Il-preparazzjoni għandha tingħata fi żmien 15 sa 20 minuta. Għal istruzzjonijiet għall-użu, ara sezzjoni 4.2.

Għoti permezz ta' tubu tat-tmigh enterali

Id-doża preskritta tal-pilloli li jinħallu Sapropterin Dipharm, mahlula fl-ilma, tista' tingħata permezz ta' tubu tat-tmigh enterali ≥ 4 Fr (skala tal-kateters Franciża). Fil-każ ta' għoti bl-użu ta' tubu tat-tmigh enterali, għandu jintagħżel tubu adatt disponibbli kummerċjalment mill-professionist tal-kura tas-saħħa.

Tubi tat-tmigh nażogastrici magħmula mill-polyvinylchloride (PVC) u polyurethane (PUR), u tubu tat-tmigh PEG magħmul mis-silikonu intwerew li huma kompatibbli mas-soluzzjoni orali. Id-daqs tat-tubu meqjus xieraq għall-użu maħsub u l-grupp tal-età, huwa 4 sa 18 Fr, jiġifieri tubi żgħar għal medji għat-tmigh ta' pazjenti pedjatriċi u adulti. Segwi l-istruzzjonijiet tal-manifattur għat-tubu tat-tmigh biex tagħti l-prodott mediċinali. Sabiex tiżgura dożaġġ xieraq, wara l-għoti tas-soluzzjoni orali, it-tubu tat-tmigh enterali għandu jitlaħlaħ bl-ilma. Id-daqs tat-tubu tat-tmigh enterali u l-volum tat-tlaħliħ rakkomandati biex tinkiseb doża shiħa huma pprovduti fit-tabella t'hawn taħt.

Tabella 5: Daqs tat-tubu tat-tmigh enterali u volum tat-tlaħliħ rakkomandat

Daqs tat-tubu (dijametru) rakkomandat	Volum tat-tlaħliħ rakkomandat (abbażi tat-tubu b'tul ta')
---------------------------------------	---

4 Fr	1 ml (50 cm)
8 Fr	10 ml (125 cm)
10 Fr	15 ml (100 cm)
18 Fr	40 ml (125 cm)

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16/02/2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sapropterin Dipharma 100 mg trab għal soluzzjoni orali
Sapropterin Dipharma 500 mg trab għal soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Sapropterin Dipharma 100 mg trab għal soluzzjoni orali

Kull qartas fih 100 mg ta' sapropterin dihydrochloride ekwivalenti għal 77 mg ta' sapropterin.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull qartas fih 0.3 mmol (11.7 mg) ta' potassium.

Sapropterin Dipharma 500 mg trab għal soluzzjoni orali

Kull qartas fih 500 mg ta' sapropterin dihydrochloride ekwivalenti għal 384 mg ta' sapropterin.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull qartas fih 1.6 mmol (62.6 mg) ta' potassium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni orali.

Trab ta' lewn abjad sa safrani.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Sapropterin Dipharma huwa indikat għat-trattament ta' iperfenilalaninemija (HPA - hyperphenylalaninaemia) f'adulti u pazjenti pedjatriċi ta' kull età li jsofru mill-fenilketonurja (PKU - phenylketonuria), li jkunu għa' wrew rispons għal dan it-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Sapropterin Dipharma huwa indikat ukoll għat-trattament ta' iperfenilalaninemija (HPA) f'adulti u pazjenti pedjatriċi ta' kull età b'defiċjenza ta' tetrahydrobiopterin (BH4), u li jkunu wrew rispons għal dan it-trattament (ara sezzjoni 4.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'sapropterin dihydrochloride għandu jinbeda u jitkompla bil-parir ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-PKU u tad-defiċjenza ta' BH4.

Sabiex wieħed jiżgura l-kontroll adegwat tal-livelli ta' phenylalanine fid-demm u l-bilanċ nutrizjonali, hemm bżonn ta' kontroll b'mod attiv tal-ammont ta' phenylalanine fid-dieta kif ukoll tal-kosnum globali ta' proteina fid-dieta waqt l-użu ta' dan il-prodott mediċinali.

Peress li HPA dovuta għal jew PKU jew għad-defiċjenza ta' BH4 hija kundizzjoni kronika, ladarba jidher li jkun hemm rispons, sapropterin dihydrochloride għandu jitkompla fit-tul (ara sezzjoni 5.1).

Pożoloġija

PKU

Id-doża tal-bidu ta' sapropterin dihydrochloride f'adulti u f'pazjenti pedjatriċi li jsofru mill-PKU hija ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem darba kuljum. Id-doża hija aġġustata normalment bejn 5 u 20 mg/kg/jum, sabiex wiehed jikseb u jżomm il-livelli adegwati ta' phenylalanine fid-demm, kif definiti mit-tabib.

Defiċjenza ta' BH4

Id-doża tal-bidu ta' sapropterin dihydrochloride f'adulti u f'pazjenti pedjatriċi li jsofru mid-defiċjenza ta' BH4, hija doża totali ta' minn 2 sa 5 mg/kg piż tal-ġisem darba kuljum. Id-doži jistgħu jiġu aġġustati sa total ta' 20 mg/kg kuljum.

Għal pazjenti b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 20 kg, id-doża ta' kuljum ikkalkulata ibbażata fuq il-piż tal-ġisem għandha tiġi mqarriba sal-eqreb multiplu ta' 100 mg.

Aġġustament fid-doża

It-trattament b'sapropterin tista' tnaqqas il-livelli ta' phenylalanine fid-demm taht il-livell terapewtiku mixtieq. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' sapropterin dihydrochloride jew ta' modifika tal-ammonti ta' phenylalanine fid-dieta, sabiex jintlaħqu u jinżammu l-livelli ta' phenylalanine fid-demm fil-medda terapewtika mixtieqa.

Il-livelli ta' phenylalanine u tyrosine fid-demm għandhom jiġu ttestjati, b'mod partikolari fil-popolazzjoni pedjatrika, ġimgha sa ġimagħtejn wara kull aġġustament tad-doża u mmonitorjati b'mod frekwenti minn hemm 'il quddiem, taht id-direzzjoni tat-tabib kuranti.

Jekk jiġi osservat kontroll inadegwat tal-livelli ta' phenylalanine fid-demm matul it-trattament b'sapropterin dihydrochloride, l-aderenza tal-pazjent mat-trattament kif inhi preskritta, u d-dieta għandhom jiġu riveduti qabel jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' sapropterin.

It-twaqqif tat-trattament għandu jsehh biss taht is-superviżjoni ta' tabib. Jaf ikun meħtieġ monitoraġġ iktar frekwenti, għax il-livelli ta' phenylalanine fid-demm jistgħu jiżdiedu. Jista' jkun hemm bżonn ta' modifikazzjoni tad-dieta sabiex jinżammu l-livelli ta' phenylalanine fid-demm fil-medda terapewtika mixtieqa.

Kif jiġi stabbilit ir-rispons

Hu ta' importanza primarja li t-trattament jinbeda kmieni kemm jista' jkun sabiex jiġi evitat li jitfaċċaw manifestazzjonijiet kliniċi mhux reversibbli ta' disturbi newroloġiċi f'pazjenti pedjatriċi u defiċjenzi konjittivi u disturbi psikjatriċi fl-adulti minhabba żidiet sostnuti fil-livell ta' phenylalanine fid-demm.

Ir-rispons għal dan il-prodott mediċinali huwa ddeterminat minn tnaqqis ta' phenylalanine fid-demm. Il-livelli ta' phenylalanine fid-demm għandhom jiġu verifikati qabel l-għoti ta' sapropterin dihydrochloride, kif ukoll wara ġimgha ta' użu bid-doża tal-bidu rrakkomandata. Jekk jiġi osservat tnaqqis mhux sodisfaċenti fil-livelli ta' phenylalanine fid-demm, allura d-doża tista' kull ġimgha tiġi miżjudha sa massimu ta' 20 mg/kg/jum, b'monitoraġġ kontinwu tal-livelli ta' phenylalanine fid-demm ta' kull ġimgha għal perjodu ta' xahar. L-ammont ta' phenylalanine fid-dieta għandu jinżamm f'livell kostanti matul dan il-perjodu.

Wiehed jista' jgħid li hemm rispons sodisfaċenti jekk ikun hemm tnaqqis ta' ≥ 30 fil-mija fil-livelli ta' phenylalanine fid-demm jew jekk jinkisbu l-miri terapewtiċi ta' phenylalanine fid-demm kif definiti għal pazjent individwali mit-tabib kuranti. Pazjenti li ma jilhqax dan il-livell ta' rispons matul il-perjodu ta' xahar prova deskritt, għandhom jiġu kkunsidrati li ma kienx hemm rispons, u għalhekk dawn il-pazjenti ma għandhomx jiġu ttrattati b'sapropterin dihydrochloride u l-għoti ta' sapropterin dihydrochloride għandu jitwaqqaf.

Meta r-rispons għal dan il-prodott mediċinali jkun ġie stabbilit, d-doża tista' tiġi aġġustata fi hdan il-medda ta' bejn 5 u 20 mg/kg/jum, skont ir-rispons għat-terapija.

Huwa rrakkomandat li l-livelli ta' phenylalanine fid-demm u dawk ta' tyrosine jigu ttestjati gimgħa jew gimgħtejn wara kull aġġustament fid-doża, u wara jigu osservati u segwiti frekwentement, taħt id-direzzjoni tat-tabib kuranti.

Pazjenti ttrattati b'sapropterin dihydrochloride għandhom ikomplu b'dieta fejn phenylalanine huwa ristrett u regolarment għandhom jissottomettu ruħhom għal valutazzjoni klinika (eż. il-monitoraġġ tal-livelli ta' phenylalanine u tyrosine fid-demm, tat-tehid tan-nutrijenti u tal-iżvilupp psiko-motorju).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' sapropterin dihydrochloride f'pazjenti ta' iktar minn 65 sena għadhom ma ġewx determinati. Għaldaqstant, wieħed għandu jeżerċita l-kawtela qabel jikteb riċetta għal pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' sapropterin dihydrochloride f'pazjenti li jkunu qed ibatu b'insuffiċjenza tal-kliwi jew tal-fwied għadhom ma ġewx determinati s'issa. Wieħed għandu joqgħod attent qabel jikteb riċetta għal dan il-grupp ta' pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pożoloġija hi l-istess fl-adulti, it-tfal u l-adolexxenti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Sabiex jiżdied l-assorbiment, Sapropterin Dipharma għandu jingħata mal-ikel.

Għal pazjenti b'PKU, Sapropterin Dipharma għandu jingħata bħala doża waħda kuljum, fl-istess hin tal-ġurnata u preferibbilment filgħodu.

Għal pazjenti b'defiċjenza ta' BH4, aqsam id-doża totali ta' kuljum f'2 jew 3 doži, distribwiti tul il-ġurnata.

Is-soluzzjoni għandha tinxtorob fi żmien 30 minuta minn xhin tinħall. Soluzzjoni mhux użata għandha tintrema wara l-għoti.

Id-doża li għaliha ingħatajt riċetta ta' Sapropterin Dipharma trab għal soluzzjoni orali mahlul fl-ilma, tista' tingħata permezz ta' tubu tat-tmiġ enterali ≥ 4 Fr (skala tal-kateters Franciża). Segwi l-istruzzjonijiet tal-manifattur għat-tubu tat-tmiġ biex tagħti l-prodott mediċinali. Sabiex tiżgura dożaġġ xieraq, wara l-għoti tas-soluzzjoni orali, it-tubu tat-tmiġ enterali għandu jitlaħlaħ bl-ilma. Ara sezzjoni 6.6 għal aktar dettalji.

Pazjenti b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 20 kg

Il-kontenut tal-qartas/qratas għandu jitpoġġa f'60 sa 240 mL ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ u jithawwad sakemm jinħall. It-trab għal soluzzjon orali jista' jithallat ukoll f'ammont żgħir ta' ikel artab, bħal zalza tat-tuffieħ jew pudina.

Tfal b'piż tal-ġisem sa 20 kg (uża biss qartas/qratas ta' 100 mg trab)

L-apparat tal-kejl meħtieġ għad-dożaġġ fi tfal b'piż tal-ġisem ta' massimu ta' 20 kg (jiġifieri tazza bi gradwazzjonijiet f'20, 40, 60, 80 mL; siringi tal-halq ta' 10 mL u 20 mL bi gradwazzjoni f'diviżjonijiet ta' 1 mL) mhumix inkluzi fil-pakkett ta' Sapropterin Dipharma. Dan l-apparat huwa pprovdut liċ-ċentri pedjatriċi speċjalizzati għal difetti fil-metaboliżmu li jkunu hemm mit-twelid, biex jigu pprovduti lil dawk li jiehdu hsieb tal-pazjenti.

In-numru adatt ta' qartas/qratas ta' 100 mg għandu jinhall f'volum ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ kif muri f'Tabelli 1-4, ibbażat fuq id-doża totali preskritta ta' kuljum. Għal dożaġġ ugwali għal 100 mg u multipli ta' 100 mg, it-trab għal soluzzjoni orali jista' jiġi mhallat ukoll f'ammont żgħir ta' ikel artab, bħal zalza tat-tuffieħ jew pudina.

Jekk jehtieg li jingħata porzjon biss ta' din is-soluzzjoni, għandha tintuża siringa tal-ħalq biex tiġbed il-volum ta' soluzzjoni li tkun trid tingħata. Is-soluzzjoni mbagħad tkun tista' tiġi trasferita f'tazza oħra għall-ġhoti tal-prodott mediċinali. Għal tfal żgħar, tista' tintuża siringa tal-ħalq. Siringa tal-ħalq ta' 10 mL għandha tintuża għall-ġhoti ta' volumi ta' ≤ 10 mL u siringa tal-ħalq ta' 20 mL għandha tintuża għall-ġhoti ta' volumi ta' > 10 mL.

Tabella 1: Tabella tad-dożaġġ għal doża ta' 2 mg/kg kuljum għal tfal li jiżnu sa 20 kg

Piż (kg)	Doża totali ta' kuljum (mg/jum)	Numru ta' qratas li għandhom jinhallu (qawwa ta' 100 mg biss)	Volum ta' dissoluzzjoni (mL)	Volum ta' soluzzjoni li jrid jingħata (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

*Jirrifletti l-volum għad-doża totali ta' kuljum.

Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata fi żmien 30 minuta għal soluzzjoni tat-trab.

Tabella 2: Tabella tad-dożaġġ għal doża ta' 5 mg/kg kuljum għal tfal li jiżnu sa 20 kg

Piż (kg)	Doża totali ta' kuljum (mg/jum)	Numru ta' qratas li għandhom jinhallu (qawwa ta' 100 mg biss)	Volum ta' dissoluzzjoni (mL)	Volum ta' soluzzjoni li jrid jingħata (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

*Jirrifletti l-volum għad-doża totali ta' kuljum.

Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata fi żmien 30 minuta għal soluzzjoni tat-trab.

Tabella 3: Tabella tad-dożaġġ għal doża ta' 10 mg/kg kuljum għal tfal li jiżnu sa 20 kg

Piż (kg)	Doża totali ta' kuljum (mg/jum)	Numru ta' qratas li għandhom jinhallu (qawwa ta' 100 mg biss)	Volum ta' dissoluzzjoni (mL)	Volum ta' soluzzjoni li jrid jingħata (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

*Jirrifletti l-volum għad-doża totali ta' kuljum.

Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata fi żmien 30 minuta għal soluzzjoni tat-trab.

Tabella 4: Tabella tad-dożaġġ għal doża ta' 20 mg/kg kuljum għal tfal li jiżnu sa 20 kg

Piż (kg)	Doża totali ta' kuljum (mg/jum)	Numru ta' qratas li għandhom jinhallu (qawwa ta' 100 mg biss)	Volum ta' dissoluzzjoni (mL)	Volum ta' soluzzjoni li jrid jingħata (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

*Jirrifletti l-volum għad-doża totali ta' kuljum.

Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata fi żmien 30 minuta għal soluzzjoni tat-trab.

Għat-tindif, il-plaġer għandu jitneħħa mill-bettija tas-siringa tal-ħalq. Iż-żewġ partijiet tas-siringa tal-ħalq u t-tazza għandhom jinħaslu b' ilma sħun u għandhom jithallew jinxfu għall-arja. Meta s-siringa tal-ħalq tinxf, il-plaġer għandu jitpoġġa lura għol-bettija. Is-siringa tal-ħalq u t-tazza għandhom jinħażnu għall-użu li jmiss.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Konsum fid-dieta

Pazjenti ttrattati b'sapropterin dihydrochloride għandhom ikomplu b'dieta fejn phenylalanine huwa ristrett u regolarment għandhom jissottomettu ruħhom għal valutazzjoni klinika (eż. il-monitoraġġ tal-livelli ta' phenylalanine u tyrosine fid-dem, tat-tehid tan-nutrijenti u tal-iżvilupp psiko-motorju).

Livelli baxxi ta' phenylalanine u tyrosine fid-dem

Disfunzjoni fit-tul jew li tirrepeti ruħha fir-rotta metabolika tal-phenylalanine-tyrosine-dihydroxy-L-phenylalanine (DOPA), tista' tirriżulta f'defiċjenza ta' proteini fil-ġisem u fis-sintesi ta' sustanzi newrotrasmittorji. Esoniment fit-tul għal livelli baxxi ta' phenylalanine u ta' tyrosine fid-dem waqt it-tfulija ġie assoċjat ma' tfixkil fl-iżvilupp newroloġiku. Sabiex wieħed jiżgura l-kontroll adegwat tal-livelli ta' phenylalanine u tyrosine fid-dem u l-bilanċ nutrizjonali, hemm bżonn ta' kontroll b'mod attiv tal-ammont ta' phenylalanine fid-dieta kif ukoll tal-konsum globali ta' proteina fid-dieta waqt l-użu ta' sapropterin dihydrochloride.

Disturbi fis-saħħa

Il-konsultazzjoni ma' tabib hija rrakkomandata waqt il-mard peress li l-livelli ta' phenylalanine fid-dem jistgħu jidiedu.

Disturbi ta' konvulzjonijiet

Għandu jkun hemm kawtela meta sapropterin dihydrochloride jiġi preskritt lil pazjenti li jkunu qed jirċievu t-trattament b'levodopa. Każijiet ta' konvulzjonijiet, aggravament ta' konvulzjoni, żieda fl-eċċitabilità u fl-irritabilità ġew osservati matul l-ġoti flimkien ta' levodopa u sapropterin f'pazjenti b'defiċjenza ta' BH4 (ara sezzjoni 4.5).

Waqfien tat-trattament

Tista' sseħħ rikorrenza, li tiġi definita minn żieda fil-livelli ta' phenylalanine għal livelli oġġla minn dawk ta' qabel it-trattament, hekk kif jitwaqqaf it-trattament.

Kontenut ta' potassium

Sapropterin Dipharma 100 mg trab għal soluzzjoni orali

Dan il-prodott mediċinali fih 0.3 mmol (11.7 mg) ta' potassium f'kull qartas. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta.

Sapropterin Dipharma 500 mg trab għal soluzzjoni orali

Dan il-prodott mediċinali fih 1.6 mmol (62.6 mg) ta' potassium f'kull qartas. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Għalkemm l-għoti fl-istess hin ta' inibituri ta' dihydrofolate reductase (eż. methotrexate, trimethoprim) ma ġiex studjat, dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jfixxlu l-metaboliżmu tal-BH4. . Hija rrakkomandata l-kawtela meta jiġu użati prodotti mediċinali simili waqt l-użu ta' sapropterin dihydrochloride.

BH4 huwa ko-fattur għan-nitric oxide synthetase. Hija rrakkomandata l-kawtela waqt l-użu ta' sapropterin dihydrochloride fl-istess hin mal-prodotti mediċinali kollha li jikkawżaw vażodilatazzjoni, inklużi dawk li jingħataw b'mod topikali, billi jikkawżaw metaboliżmu jew azzjoni tal-ossidu nitriku (NO), li jinkludu d-donaturi klassiċi NO (bħal glyceryl trinitrate (GTN), isosorbide dinitrate (ISDN), sodium nitroprusside (SNP) u molsidomin), inibituri tal-phosphodiesterase tat-tip 5 (PDE-5) u minoxidil.

Għandu jkun hemm kawtela meta sapropterin dihydrochloride jiġi preskritt lil pazjenti li jkun qad jirċievu t-trattament b'levodopa. Każijiet ta' konvulżjonijiet, aggravament ta' konvulżjoni, żieda fl-eċċitabilità u fl-irritabilità ġew osservati matul l-għoti flimkien ta' levodopa u sapropterin f'pazjenti b'defiċjenza ta' BH4.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' sapropterin dihydrochloride f'nisa tqal. Studji f'animali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embrijun/fetu, fuq il-ħlas jew fuq l-iżvilupp wara t-twelid.

Data dwar riskju għall-omm u/jew dwar riskju embrijufetali assoċjat mal-marda, disponibbli mill-Istudju Kollaborattiv dwar Fenilketonurja Materna (Maternal Phenylketonuria Collaborative Study) fuq ammont moderat ta' tqaliet u twelid ta' trabi hajjin (bejn 300-1 000) f'nisa affettwati minn PKU, uriet li livelli mhux ikkontrollati ta' phenylalanine oġġla minn 600 µmol/L huma assoċjati ma' inċidenza għolja ħafna ta' anomaliji newroloġiċi, kardijaċi u tat-tkabbir u dismorfizmu tal-wieċ.

Għaldaqstant, il-livelli ta' phenylalanine fid-demm tal-omm għandhom jiġu kkontrollati strettament qabel u waqt it-tqala. Jekk il-livelli ta' phenylalanine fid-demm tal-omm ma jkunux ikkontrollati strettament qabel u waqt it-tqala, dan jista' jkun ta' dannu kemm għall-omm u kemm għall-fetu. Ir-restrizzjoni tal-konsum ta' phenylalanine fid-dieta taħt sorveljanza tat-tabib, qabel u matul it-tqala, hija l-ewwel għażla tat-trattament f'dan il-grupp ta' pazjenti.

L-użu ta' sapropterin dihydrochloride għandu jiġi kkunsidrat biss jekk l-immaniġjar strett fid-dieta mhux adegwat biex inaqqas il-livelli ta' phenylalanine fid-demm. Wieħed għandu joqgħod attent meta jikteb riċetta għal din il-medicina għal nisa tqal.

Treddigh

Mhux magħruf jekk sapropterin jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Sapropterin dihydrochloride m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

Fi studji qabel l-użu kliniku, ma ġie osservat l-ebda effett ta' sapropterin fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sapropterin Dipharma m'għandu l-ebda effett, jew ftit li xejn għandu effett, fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Approssimattivament 35% minn 579 pazjent li kellhom 4 snin jew iżjed li rċewew trattament b'sapropterin dihydrochloride (5 sa 20 mg/kg/jum) fil-provi kliniċi għal sapropterin, esperjenzaw reazzjonijiet avversi. L-iżjed reazzjonijiet avversi li ġew irrapurtati b'mod komuni kienu l-uġiġħ ta' ras u flissjoni.

Fi prova klinika addizzjonali, madwar 30% mis-27 tifel/tifla li kellhom inqas minn 4 snin, li rċewew trattament b'sapropterin dihydrochloride (10 jew 20 mg/kg/jum) kellhom reazzjonijiet avversi. L-iktar reazzjonijiet avversi li ġew irrapurtati b'mod komuni huma "tnaqqs fil-livell ta' amino acid" (iperfenilalaninemija), rimettar u rinite.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Fil-provi kliniċi l-aktar importanti u fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' sapropterin, ġew identifikati dawn ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin.

Id-definizzjonijiet li ġejjin japplikaw għat-terminolġija ta' frekwenza li tintuża minn hawn 'il quddiem: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari ħafna ($< 1/10\,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont kemm huma serji, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Disturbi fis-sistema immuni

Mhux magħruf:	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (li jinkludu reazzjonijiet allergiċi serji) u raxx
---------------	---

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni:	Iperfenilalaninemija
---------	----------------------

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna:	Uġiġħ ta' ras
---------------	---------------

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Komuni ħafna:	Flissjoni
Komuni:	Uġiġħ fil-faringi u l-laringi, kongestjoni tal-imnieħer, sogħla

Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Dijarea, rimettar, uġiġħ ta' żaqq, dispepsja, dardir
Mhux magħruf:	Gastrite, esofaġite

Popolazzjoni pedjatrika

Il-frekwenza, it-tip, u s-severità ta' reazzjonijiet avversi fit-tfal kienu essenzjalment simili għal dawk fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ugħiġ ta' ras u sturdament ġew irrapportati wara l-ġħoti ta' sapropterin dihydrochloride f' doża iktar għolja mid-doża massima rakkomandata ta' 20 mg/kg/jum. Jekk tittiehed doża eċċessiva t-trattament jikkonsisti li jtaffi s-sintomi. Tqassir tal-intervall QT (-8.32 msec) kien osservat fi studju b' doża supratherapewtika waħda ta' 100 mg/kg (5 darbiet id-doża massima rakkomandata); dan għandu jiġi kkunsidrat fl-immaniġġjar ta' pazjenti li għandhom intervall QT imqassar li jkun jeżisti minn qabel (eż. pazjenti li għandhom sindrome ta' QT qasir familjali).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tal-passaġġ alimentari u prodotti tal-metaboliżmu, diversi prodotti relattivi għas-sistema alimentarja u l-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16AX07

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-iperfenilalaninemija (HPA) tiġi ddijanostikata bħala ieda anormali fil-livelli ta' phenylalanine fid-demm li tiġi normalment ikkawżata minn mutazzjonijiet awtosomali reċessivi involuti fil-konverżjoni tal-ġeni għall-enżima phenylalanine hydroxylase (f'kaz ta' fenilketonurja, PKU) jew għall-enżimi involuti fil-bijosintesi jew fir-rigenerazzjoni ta' 6R-tetrahydrobiopterin (6R-BH4) f'kaz ta' defiċjenza ta' BH4). Id-defiċjenza ta' BH4 hija grupp ta' disturbi li jirriżultaw minn mutazzjonijiet jew tneħħija fil-konverżjoni tal-ġeni f'waħda mill-hames enżimi involuti fil-bijosintesi jew ir-riċiklagg tal-BH4. Fiż-żewġ każijiet, phenylalanine qatt ma jista' jiġi effettivament trasformat fl-amino acid tyrosine, li jwassal għal żieda fil-livelli ta' phenylalanine fid-demm.

Sapropterin hija verżjoni sintetika ta' 6R-BH4 maħdum b'mod naturali, li huwa ko-fattur tal-hydroxylases għal phenylalanine, tyrosine u tryptophan.

Ir-raġunament għall-ġħoti ta' sapropterin dihydrochloride f'pazjenti bi PKU li turi rispons għal BH4 huwa biex tissaħħa l-attività tal-phenylalanine hydroxylase difettuż u b'dan il-mod wieħed iżid jew jirrestawra l-metaboliżmu ossidattiv ta' phenylalanine, b'riżultat li jkun suffiċjenti biex jonqsu jew jinżammu il-livelli ta' phenylalanine fid-demm, kif ukoll tiġi pprevenuta jew titnaqqas aktar l-akkumulazzjoni ta' phenylalanine u tiżdied it-tolleranza meta jittiehed phenylalanine fid-dieta. Ir-raġunament għall-ġħoti ta' sapropterin dihydrochloride f'pazjenti li jbatu bid-defiċjenza ta' BH4 huwa sabiex dan jgħolli l-livelli defiċjenti ta' BH4, b'mod li terġa' tiġi rrestawrata l-attività ta' phenylalanine hydroxylase.

Effikaċja klinika

Il-fażi III tal-programm ta' żvilupp kliniku ta' sapropterin kien jinkludi żewġ studji kkontrollati bil-placebo f'pazjenti li jsufri bil-PKU magħżula b'mod każwali. Ir-riżultati ta' dawn l-istudji juru l-effikaċja ta' sapropterin fit-tnaqqis tal-livelli ta' phenylalanine fid-demm u fiż-żieda tat-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta.

Fi 88 suġġett b'kontroll fqir tal-PKU li meta ġew eżaminati kellhom livelli għolja ta' phenylalanine fid-demm, 10 mg/kg/jum ta' sapropterin dihydrochloride naqqas b'mod sinifikanti l-livelli ta' phenylalanine fid-demm meta mqabbel mal-placebo. Il-linja bażi tal-livelli ta' phenylalanine fid-demm tal-grupp ittrattat b'sapropterine u l-grupp tal-placebo kienu simili, bil-medja $\pm$ SD mil-livelli ta' phenylalanine fid-demm tal-linja bażi kienet ta' $843 \pm 300 \mu\text{mol/L}$ u $888 \pm 323 \mu\text{mol/L}$, rispettivament. It-tnaqqis tal-medja $\pm$ SD fil-livelli ta' phenylalanine fid-demm mil-linja bażi fi tmiem il-perjodu ta' studju ta' 6 ġimgħat kien ta' $236 \pm 257 \mu\text{mol/L}$ għall-grupp ittrattat b'sapropterin ($n=41$) meta mqabbel maż-żieda ta' $2.9 \pm 240 \mu\text{mol/L}$ għall-grupp ittrattat bil-placebo ($n=47$) ($p<0.001$). Għall-pazjenti bil-livelli ta' phenylalanine fid-demm fil-linja bażi ta' $\geq 600 \mu\text{mol/L}$, 41.9% (13/31) ta' dawk ittrattati b'sapropterin u 13.2% (5/38) ta' dawk ittrattati bil-placebo kellhom livelli ta' phenylalanine fid-demm $<600 \mu\text{mol/L}$ fit-tmiem tal-perjodu ta' studju ta' 6 ġimgħat ($p=0.012$).

Fi studju separat ta' 10 ġimgħat ikkontrollat bil-placebo, 45 pazjenti bil-PKU b'livelli ta' phenylalanine fid-demm ikkontrollati fuq dieta stabbli ristretta fejn phenylalanine jiġi ristrett (phenylalanine fid-demm ta' $\leq 480 \mu\text{mol/L}$ meta ġew irreġistrati) ġew magħżula b'mod każwali fuq bażi 3:1 għat-trattament b'sapropterin dihydrochloride 20 mg/kg/jum ($n=33$) jew bil-placebo ($n=12$). Wara trattament ta' 3 ġimgħat b'sapropterin dihydrochloride 20 mg/kg/jum, il-livelli ta' phenylalanine fid-demm ġew imnaqqs b'mod sinifikanti; it-tnaqqis tal-medja $\pm$ SD mil-linja bażi fil-livelli ta' phenylalanine fid-demm f'dan il-grupp kien ta' $149 \pm 134 \mu\text{mol/L}$ ($p<0.001$). Wara 3 ġimgħat, pazjenti kemm fil-grupp ittrattat b'sapropterin u kemm f'dak ittrattat bil-placebo baqgħu jiġu soġġetti għal dieta fejn phenylalanine huwa ristrett u biż-żieda jew tnaqqis ta' phenylalanine fid-dieta bl-użu ta' supplimenti standardizzati tal-phenylalanine bl-iskop li l-phenylalanine fid-demm jiġi miżmum f'livell ta' $<360 \mu\text{mol/L}$. Kien hemm differenza sinifikanti fit-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta fil-grupp ta' trattament b'sapropterin imqabbel mal-grupp tal-placebo. Iż-żieda tal-medja $\pm$ SD fit-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta kienet $17.5 \pm 13.3 \text{ mg/kg/jum}$ fil-grupp ittrattat b'sapropterin dihydrochloride abbażi ta' 20 mg/kg/jum, imqabbla ma' $3.3 \pm 5.3 \text{ mg/kg/jum}$ għall-grupp tal-placebo ($p=0.006$). Għall-grupp ittrattat b'sapropterin, il-medja $\pm$ SD tat-tolleranza totali ta' phenylalanine fid-dieta kienet $38.4 \pm 21.6 \text{ mg/kg/jum}$ waqt it-trattament b'sapropterin dihydrochloride ta' 20 mg/kg/jum meta mqabbel ma' $15.7 \pm 7.2 \text{ mg/kg/jum}$ qabel it-trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà, l-effikaċja u l-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' sapropterin f'pazjenti pedjatriki li kellhom <7 snin ġew studjati f'żewġ studji open-label.

L-ewwel studju kien multiċentriku, open-label, ikkontrollat, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, li sar fi tfal li kellhom <4 snin b'dijanjosi kkonfermata ta' PKU.

56 pazjent pedjatriku b'PKU li kellhom <4 snin intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew 10 mg/kg/jum sapropterin flimkien ma' dieta ristretta ta' phenylalanine ($n=27$), jew dieta fejn phenylalanine huwa ristrett biss ($n=29$) fuq il-Perjodu ta' Studju ta' 26 ġimgħa.

L-intenzjoni kienet li l-pazjenti kollha jżommu livelli ta' phenylalanine fid-demm f'medda ta' 120-360 $\mu\text{mol/L}$ (definita bħala ≥ 120 sa $<360 \mu\text{mol/L}$) permezz ta' konsum dijetetiku mmonitorjat matul il-Perjodu ta' Studju ta' 26 ġimgħa. Jekk wara madwar 4 ġimgħat, it-tolleranza tal-pazjent għal phenylalanine ma tkunx żdiedet b' $>20\%$ versus il-linja bażi, id-doża ta' sapropterin żdiedet fi stadju wiehed għal 20 mg/kg/jum.

Ir-riżultati ta' dan l-istudju wrew li dożaġġ ta' kuljum b'10 jew 20 mg/kg/jum ta' sapropterin flimkien ma' dieta ristretta ta' phenylalanine, wasslu għal titjib statistikament sinifikanti fit-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta meta mqabbla ma' restrizzjoni ta' phenylalanine tad-dieta waħidha, filwaqt li l-livelli ta' phenylalanine fid-demm inżammu fil-medda fil-mira (≥ 120 sa $<360 \mu\text{mol/L}$). Il-medja aġġustata tat-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta fil-grupp li kien qed jiehu sapropterin flimkien ma' dieta ristretta ta' phenylalanine kienet ta' 80.6 mg/kg/jum u kienet akbar b'mod statistikament sinifikanti ($p<0.001$) mill-medja aġġustata tat-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta fil-grupp li kien qed jiehu terapija ta' phenylalanine fid-dieta waħidha (50.1 mg/kg/jum). Fil-perjodu ta' estensjoni tal-prova klinika, il-pazjenti żammew tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta waqt it-trattament b'sapropterin flimkien ma' dieta ristretta ta' phenylalanine, xhieda ta' benefiċċju sostnut fuq medda ta' 3.5 snin.

It-tieni studju kien multicentriku, mhux ikkontrollat, open-label maħsub biex jevalwa s-sigurtà u l-effett fuq il-preservazzjoni tal-funzjoni newrokonjittiva ta' sapropterin 20 mg/kg/jum flimkien ma' dieta fejn phenylalanine huwa ristrett fi tfal b'PKU li kellhom età ta' inqas minn 7 snin meta daħlu fl-istudju. L-ewwel parti tal-istudju (4 ġimgħat) ivvalutat ir-rispons tal-pazjenti għal sapropterin; it-tieni parti tal-istudju (sa 7 snin ta' segwitu) evalwat il-funzjoni newrokonjittiva b'miżuri xierqa għall-età, u mmonitorjat is-sigurtà fit-tul f'pazjenti li kellhom rispons għal sapropterin. Pazjenti b'indeboliment newrokonjittiv li kien hemm minn qabel ($IQ < 80$) ġew esklużi mill-istudju. Tlieta u disgħin pazjent kienu rreġistrati fl-ewwel parti, u 65 pazjent kienu rreġistrati fit-tieni parti, li minnhom 49 (75%) pazjent temmew l-istudju u 27 (42%) pazjent minnhom ipprovdew *data* tal-Iskala Shiha tal-IQ (FSIQ, Full Scale IQ) f'sena 7.

L-Indiċijiet Medji tal-Kontroll tad-Dieta nżammu bejn 133 $\mu\text{mol/L}$ u 375 $\mu\text{mol/L}$ ta' phenylalanine fid-demmi għall-gruppi ta' età kollha f'kull mument. Fil-linja bażi, il-punteġġ ta' Bayley-III (102, $SD=9.1$, $n=27$), il-punteġġ ta' WPPSI-III (101, $SD=11$, $n=34$) u l-punteġġ ta' WISC-IV (113, $SD=9.8$, $n=4$) medji kienu fi hdan il-medda medja għall-popolazzjoni normattiva.

Fost it-62 pazjent b'mill-inqas żewġ valutazzjonijiet tal-FSIQ, il-limitu inferjuri tal-intervall tal-kunfidenza ta' 95% tal-bidla medja fuq perjodu medju ta' sentejn kien ta' -1.6 punti, fi hdan il-varjazzjoni klinikament mistennija ta' ± 5 punti. Ma ġew identifikati ebda reazzjonijiet avversi addizzjonali meta sapropterin tkompla fit-tul fi tfal li kellhom inqas minn 7 snin.

Studji ristretti ġew imwettqa f'pazjenti ta' inqas minn 4 snin li kellhom id-defiċjenza ta' BH4, fejn ġiet użata formulazzjoni oħra tal-istess sustanza attiva (sapropterin) jew preparazzjoni mhux reġistrata ta' BH4.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Sapropterin huwa assorbit wara li l-pillola mahlula tittiehed mill-ħalq u l-koncentrazzjoni massima fid-demmi (C_{max}) tinkiseb bejn 3 u 4 sigħat wara li tittiehed id-doża fl-istat sajjem. Ir-rata u l-estent ta' assorbiment ta' sapropterin huma influwenzati mill-ikel. L-assorbiment ta' sapropterin huwa oġġetwa wara ikla b'kontenut għoli ta' xaħam u kaloriji mqabbel ma' stat ta' sawm, li jirriżulta, bħala medja, f'koncentrazzjonijiet fid-demmi massimi li jkunu 40-85% oġġetwa u li jinkisbu minn 4 sa 5 sigħat wara l-ġotti.

Il-bijodisponibilità assoluta jew il-bijodisponibilità fil-bniedem wara li l-ġotti mil-ħalq mhumieħ magħrufa.

Distribuzzjoni

Fi studji mhux kliniċi, sapropterin kien primarjament distribwit fil-kliewi, fil-glandoli adrenali u fil-fwied, kif valutati mil-livelli totali u dawk ridotti tal-koncentrazzjonijiet ta' biopterin. Fil-firien, wara għoti ġol-vini ta' sapropterin immarkat bir-radjuattività, instab li r-radjuattività nxterdet fil-feti. Il-ħruġ ta' biopterin totali fil-ħalib ġie muri fil-firien permezz tar-rota ġol-vini. Fil-firien, ma kien hemm l-ebda zieda fil-koncentrazzjonijiet ta' biopterin totali, la fil-feti u lanqas fil-ħalib, wara l-ġotti mill-ħalq ta' 10 mg/kg ta' sapropterin dihydrochloride.

Bijotrasformazzjoni

Sapropterin dihydrochloride huwa primarjament immetabolizzat fil-fwied għal dihydrobiopterin u biopterin. Peress li sapropterin dihydrochloride huwa verżjoni sintetika tal-prodott naturali 6R-BH4, wieħed jista' bir-raġun jistenna li jkollu l-istess metabolizmu, inkluża r-rigenerazzjoni ta' 6R-BH4.

Eliminazzjoni

Wara għoti ġol-vini lill-firien, sapropterin dihydrochloride jigi prinċiplament imneħhi fl-awrina. Wara l-għoti mill-ħalq, hu prinċipalment imneħhi fil-ippurgar filwaqt li proporzjon żgħir huwa mneħhi fl-awrina.

Farmakonkinetika tal-popolazzjoni

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' sapropterin li tinkludi pazjenti mit-twelid sa 49 sena wriet li l-piż tal-ġisem hu l-uniku kovarjant li jaffettwa b'mod sostanzjali t-tneħhija jew il-volum tad-distribuzzjoni.

Interazzjonijiet bejn mediċina u oħra

Studji *in vitro*

In vitro, sapropterin ma kienx inibitur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 jew CYP3A4/5, lanqas ma kien induttur ta' CYP1A2, 2B6, jew 3A4/5.

Ibbażat fuq studju *in vitro*, sapropterin dihydrochloride jista' jinibixxi l-p-glycoprotein (P-gp) u l-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein) fl-intestini fid-dożi terapewtiċi. Konċentrazzjoni intestinali oġġla ta' sapropterin hija meħtieġa biex tinibixxi BCRP fir-rigward ta' P-gp, billi l-potenza inibitorja fil-musrana għal BCRP ($IC_{50} = 267 \mu M$) hija aktar baxxa minn P-gp ($IC_{50} = 158 \mu M$).

Studji *in vivo*

F'individwi f'saħħithom, l-għoti ta' doża unika ta' sapropterin fid-doża terapewtika massima ta' 20 mg/kg ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' doża unika ta' digoxin (substrat ta' P-gp) mogħtija fl-istess ħin. Ibbażat fuq ir-riżultati *in vitro* u *in vivo*, mhuwiex probabbli li l-għoti flimkien ta' sapropterin iżid l-esponiment sistemiku għall-mediċini li huma substrati għal BCRP.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika (sistema nervuża ċentrali, respiratorja, kardjovaskulari, ġenitourinarja) u effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Incidenza oġġla ta' morfoloġija mikroskopika mibdula tal-kliwi (basofilja fit-tubi fejn tingabar l-awrina) giet osservata fil-firien wara l-għoti għal xi żmien mill-ħalq ta' sapropterin dihydrochloride f'esponimenti tal-massimu tad-doża irrakkomandata fil-bniedem, jew ftit oġġla.

Sapropterin instab li kien mutagenikament f'jakk fiċ-ċelluli batterjali u żieda f'aberazzjonijiet kromosomiċi giet innutata fiċ-ċelluli pulmonari u ovari tal-hamster Ċiniż. Madankollu, sapropterin ma ntweriex li hu ġenotossiku u dan kemm fi provi *in vitro* bil-limfoċiti umani u lanqas fi provi fuq mikronuklei *in vivo* fi ġrieden.

Ma giet innutata l-ebda attività tumorigenika fi studju karċinogenitiku fil-ġrieden b'dozi mill-ħalq sa 250 mg/kg/jum (12.5 sa 50 darba aktar mill-medda ta' doża terapewtika għal bniedem).

Rimettar ġie osservat kemm fil-farmakoloġija tas-sigurtà u kemm fi studji fuq tossiċità wara dozi ripetuti. Ir-rimettar huwa kkunsidrat li huwa relatat ma' pH tas-soluzzjoni li jkun fiha sapropterin.

Ma instabet l-ebda prova ċara ta' attività teratoġenika f'firien u fi fniek b'dozi bejn wieħed u ieħor 3 sa 10 darbiet id-doża massima rrakkomandata għall-bniedem, ibbażata fuq l-erja tas-superfċje tal-ġisem.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)
Potassium citrate (E332)
Sucralose (E955)
Ascorbic acid (E300)

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Polyethylene terephthalate, aluminju, qartas laminat tal-polyethylene, issiġillat bis-shana fuq erba' naħat. Qarsa interna ta' fejn jinqata' tinsab fir-rokna tal-qartas sabiex tiffaċilita l-ftuħ tal-qartas.

Kull kartuna fiha 30 qartas.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Preparazzjoni u mmaniġġar

Sapropterin Dipharma trab għal soluzzjoni orali jista' jitpoġġa fl-ilma jew meraq tat-tuffieħ u jithallat sakemm jinħall kollu. It-trab għal soluzzjoni orali jista' jithallat ukoll f'ammont żgħir ta' ikel artab (bħal zalza tat-tuffieħ jew pudina). Wara li Sapropterin Dipharma trab għal soluzzjoni orali jinħall fl-ilma, is-soluzzjoni hija ċara, bla kulur sa safranija fid-dehra. Il-preparazzjoni għandha tingħata fi żmien 30 minuta. Għal istruzzjonijiet għall-użu, ara sezzjoni 4.2.

Għoti permezz ta' tubu tat-tmigh enterali

Id-doża li għaliha ingħatajt riċetta ta' Sapropterin Dipharma trab għal soluzzjoni orali mahlul fl-ilma, tista' tingħata permezz ta' tubu tat-tmigh enterali ≥ 4 Fr (skala tal-kateters Franciża). Fil-każ ta' għoti bl-użu ta' tubu tat-tmigh enterali, għandu jintagħżel tubu adatt disponibbli kummerċjalment mill-professjonist tal-kura tas-saħħa.

Tubi tat-tmigh nażogastrici magħmula mill-polyvinylchloride (PVC) u polyurethane (PUR), u tubu tat-tmigh PEG magħmul mis-silikonu intwerew li huma kompatibbli mas-soluzzjoni orali. Id-daqs tat-tubu meqjus xieraq għall-użu maħsub u l-grupp tal-età, huwa 4 sa 18 Fr, jiġifieri tubi żgħar għal medji għat-tmigh ta' pazjenti pedjatriċi u adulti. Segwi l-istruzzjonijiet tal-manifattur għat-tubu tat-tmigh biex tagħti l-prodott mediċinali. Sabiex tiżgura dożaġġ xieraq, wara l-għoti tas-soluzzjoni orali, it-tubu tat-tmigh enterali għandu jitlaħlaħ bl-ilma. Id-daqs tat-tubu tat-tmigh enterali u l-volum tat-tlaħliħ rakkomandati biex tinkiseb doża shiħa huma pprovduti fit-tabella t'hawn taħt.

Tabella 5: Daqs tat-tubu tat-tmigh enterali u volum tat-tlaħliħ rakkomandat

Daqs tat-tubu (dijametru) rakkomandat	Volum tat-tlaħliħ rakkomandat (abbażi tat-tubu b'tul ta')
---------------------------------------	---

4 Fr	1 ml (50 cm)
8 Fr	10 ml (125 cm)
10 Fr	15 ml (100 cm)
18 Fr	40 ml (125 cm)

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16/02/2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA u TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sapropterin Dipharma 100 mg pilloli li jinħallu

sapropterin dihydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 100 mg ta' sapropterin dihydrochloride ekwivalenti għal 77 mg ta' sapropterin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola li tinħall

30 pillola li jinħallu

120 pillola li jinħallu

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

[Kartuna biss]
Sapropterin Dipharma 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

[Kartuna biss]
Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

[Kartuna biss]
PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA 100 mg trab għal soluzzjoni orali****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sapropterin Dipharma 100 mg trab għal soluzzjoni orali

sapropterin dihydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas fih 100 mg ta' sapropterin dihydrochloride ekwivalenti għal 77 mg ta' sapropterin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-potassium. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

trab għal soluzzjoni orali

30 qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Qratas ta' użu wiehed.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1620/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sapropterin Dipharma 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

QARTAS 100 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sapropterin Dipharma 100 mg trab għal soluzzjoni orali

sapropterin dihydrochloride

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Użu orali

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA 500 mg trab għal soluzzjoni orali

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sapropterin Dipharma 500 mg trab għal soluzzjoni orali

sapropterin dihydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas fih 500 mg ta' sapropterin dihydrochloride ekwivalenti għal 384 mg ta' sapropterin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-potassium. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

trab għal soluzzjoni orali

30 qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

Qratas ta' użu wiehed.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1620/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sapropterin Dipharma 500 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**QARTAS 500 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sapropterin Dipharma 500 mg trab għal soluzzjoni orali

sapropterin dihydrochloride

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**6. OHRAJN**

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Sapropterin Dipharma 100 mg pilloli li jinhallu sapropterin dihydrochloride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. **X'inhum Sapropterin Dipharma u għalxiex jintuza**
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sapropterin Dipharma
3. Kif għandek tiehu Sapropterin Dipharma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Sapropterin Dipharma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Sapropterin Dipharma u għalxiex jintuza

Sapropterin Dipharma fih is-sustanza attiva sapropterin li hija kopja sintetika ta' sustanza prodotta mill-ġisem magħrufa bħala tetrahydrobiopterin (BH4). Il-ġisem għandu bżonn il-BH4 sabiex jiġi użat amino acid imsejjaħ phenylalanine sabiex jinbena amino acid ieħor jismu tyrosine.

Sapropterin Dipharma huwa użat biex jittratta l-iperfenilalaninemija (HPA - iperfenilalaninemija) jew il-fenilketonurja (PKU - fenilketonurja) f'pazjenti ta' kull età. HPA u PKU jirriżultaw minn livelli għolja mhux normali ta' phenylalanine fid-demm li jistgħu jkunu ta' ħsara. Sapropterin Dipharma jnaqqas dawn il-livelli f'xi pazjenti li jirreagixxu għal BH4 u jista' jgħin biex jiżdied l-ammont ta' phenylalanine li jista' jkun hemm fid-dieta.

Din il-medicina hija użata wkoll għat-trattament ta' marda ereditarja msejjaħ defiċjenza ta' BH4 f'pazjenti ta' kull età, fejn il-ġisem ma jipproduċix biżżejjed BH4. Minhabba livelli baxxi hafna ta' BH4, il-phenylalanine ma jkunx immetabolizzat sew u l-livelli tiegħu jogħlew, li jgħibu effetti ħżiena. Bir-rimpjazzament tal-BH4 li l-ġisem ma jistax jipproduċi, Sapropterin Dipharma jnaqqas il-ħsara li jagħmel il-hafna phenylalanine fid-demm u jżid it-tolleranza fid-dieta għal phenylalanine.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sapropterin Dipharma

Tihux Sapropterin Dipharma

- Jekk inti allergiku għal sapropterin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Sapropterin Dipharma, b'mod partikulari:

- jekk għandek 65 sena jew aktar
- jekk għandek problemi fil-kliewi jew fil-fwied
- jekk int marid. Wieħed għandu jkellem lit-tabib jekk ikun ma jiflaħx minhabba li l-livelli ta' phenylalanine fid-demm jistgħu jogħlew

- jekk għandek predispożizzjoni għall-konvulżjonijiet

Meta tkun ittrattat b'Sapropterin Dipharma, it-tabib tiegħek jagħmillek eżami tad-demmm sabiex jivverifika kemm fih phenylalanine u tyrosine u jista' jiddeċiedi li jagġusta d-doża ta' Sapropterin Dipharma jew id-dieta tiegħek jekk ikun hemm bżonn.

Għandek tkompli t-trattament bid-dieta kif irrakkomandalek it-tabib tiegħek. Tbidilx id-dieta mingħajr ma tgħid lit-tabib. Anki jekk tiegħu Sapropterin Dipharma, jekk il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tiegħek ma jkunux ikkontrollati tajjeb, tista' tiżviluppa problemi newroloġiċi severi. It-tabib tiegħek għandu jkompli jimmonitorja l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tiegħek ta' spiss matul it-trattament tiegħek b'Sapropterin Dipharma, **biex jaċċerta ruhu li l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tiegħek ma jkunux għoljin iżżejjed jew baxxi iżżejjed.**

Mediċini oħra u Sapropterin Dipharma

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra. B'mod partikulari, għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk qed tuża:

- levodopa (użat fit-trattament tal-marda ta' Parkinson)
- mediċini għat-trattament tal-kanċer (eż. methotrexate)
- mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali (eż. trimethoprim)
- mediċini li jikkawżaw dilatazzjoni tal-vini/arterji tad-demmm (bħal glyceryl trinitrate (GTN), isosorbide dinitrate (ISDN), sodium nitroprusside (SNP), molsidomin, minoxidil).

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Jekk int tqila, it-tabib jgħidlek kif tikkontrolla l-livelli ta' phenylalanine adegwatament. Jekk dawn ma jgħux ikkontrollati strettament qabel jew meta toħroġ tqila, dan jista' jkun ta' periklu għalik u għat-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek se jimmonitorja r-restrizzjoni tal-ammont ta' phenylalanine fid-dieta, qabel u matul it- tqala.

Jekk dieta stretta ma tnaqqasx b'mod adegwat l-ammont ta' phenylalanine fid-demmm tiegħek, it-tabib tiegħek se jikkunsidra jekk għandekx tiegħu din il-mediċina.

M'għandekx tiegħu din il-mediċina jekk qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux mistenni li Sapropterin Dipharma jaffettwa l-ħila biex issuq u thaddem magni.

Sapropterin Dipharma fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiegħu Sapropterin Dipharma

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ għal PKU

Fil-bidu, id-doża ta' Sapropterin Dipharma rrakkomandata f'pazjenti li jsofru bil-PKU hija ta' 10 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem. Hu Sapropterin Dipharma bħala doża waħda kuljum ma' ikla, sabiex jiżdied l-assorbiment u dan fl-istess ħin kuljum, preferibbilment filgħodu. It-tabib tiegħek jista' jagġusta d-doża, normalment bejn 5 u 20 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem darba kuljum, skont il-kundizzjoni tiegħek.

Dożaġġ għal defiċjenza ta' BH4

Fil-bidu, id-doża ta' Sapropterin Dipharma rrakkomandata f'pazjenti li jsofru bid-defiċjenza ta' BH4 hija minn 2 sa 5 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem. Hu Sapropterin Dipharma ma' ikla sabiex jiżdied l-assorbiment. Aqşam id-doża totali ta' kuljum f'2 jew 3 dożi, meħudin tul il-ġurnata. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek sa 20 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem darba kuljum, skont il-kundizzjoni tiegħek.

It-tabella hawn taht hija eżempju ta' kif wiehed għandu jikkalkula d-doża xierqa

Piż tal-ġisem (kg)	Numru ta' pilloli ta' 100 mg (doża ta' 10 mg/kg)	Numru ta' pilloli ta' 100 mg (doża ta' 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal pazjenti b'PKU, id-doża totali ta' kuljum tittiehed darba kuljum fl-istess hin tal-ġurnata, preferibbilment filgħodu.

Għal pazjenti b'defiċjenza ta' BH4, id-doża totali ta' kuljum tinqasam f'2 jew 3 dożi tul il-ġurnata.

L-użu fil-pazjenti kollha

Poġġi n-numru ta' pilloli li għalih ingħatajt riċetta f'tazza jew kikkra ilma jew meraq tat-tuffieħ kif deskritt fid-dettall hawn taht u hawwad sakemm jinħallu.

Il-pilloli jistgħu jdumu xi ftit minuti biex jinħallu. Biex tholl il-pilloli aktar malajr, tista' tfarrakhom. Frak żgħir jista' jkun viżibbli fis-soluzzjoni iżda dan ma jaffettwax l-effettività tal-medicina. Ixrob il-preparazzjoni mahlula ta' Sapropterin Dipharma ma' ikla fi żmien 15 sa 20 minuta mill-preparazzjoni tagħha.

Il-pilloli li jinħallu Sapropterin Dipharma jistgħu wkoll jitfarrku u mbagħad jithalltu f'ammont żgħir ta' ikel artab, bħal zalza tat-tuffieħ jew pudina.

Jekk meħtieġ, il-pilloli li jinħallu Sapropterin Dipharma jistgħu jingħataw permezz ta' tubu tat-tmiġ enterali. Għal dettalji dwar kif tagħmel dan, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

L-użu f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 20 kg

Poġġi l-pilloli f'tazza jew kikkra (60 sa 240 mL) ilma jew meraq tat-tuffieħ u hawwad sakemm jinħallu. Il-pilloli li jinħallu jistgħu jiġġithalltu wkoll f'ammont żgħir ta' ikel artab.

L-użu fi tfal b'piż tal-ġisem sa 20 kg

Id-doża hi bbażata fuq il-piż tal-ġisem. Din se tinbidel hekk kif it-tifel/tifla tiegħek jikbru. It-tabib tiegħek se jgħidlek:

- in-numru ta' pilloli Sapropterin Dipharma meħtieġa għal doża waħda
- l-ammont ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ meħtieġ biex thallat doża waħda ta' Sapropterin Dipharma
- l-ammont ta' soluzzjoni li se jkollok bżonn tagħti lit-tifel/tifla tiegħek għad-doża tagħhom li għaliha ngħataw riċetta.

It-tifel/tifla tiegħek għandhom jixorbu s-soluzzjoni mal-ikel.

Agħti lit-tifel/tifla tiegħek l-ammont ta' soluzzjoni li għalih ingħataw riċetta fi żmien 15 sa 20 minuta wara li thollha. Jekk ma tkunx tista' tagħti d-doża tat-tifel/tifla tiegħek fi żmien 15 sa 20 minuta wara li tholl il-pilloli, se jkollok bżonn tipprepara soluzzjoni ġdida, għax is-soluzzjoni mhux użata m'għandhiex tintuża wara li jkun għaddew 20 minuta. Għal dożagġ ugwali għal 100 mg u multipli ta'

100 mg, il-pilloli li jinħallu jistgħu jiġu mħallta wkoll f'ammont żgħir ta' ikel artab, bħal zalza tat-tuffieħ jew pudina.

Affarijiet meħtieġa biex tipprepara u tagħti d-doża tat-tifel/tifla tiegħek ta' Sapropterin Dipharma

- In-numru ta' pilloli Sapropterin Dipharma meħtieġa għal doża waħda
- Tazza tal-medicina b'marki tal-gradwazzjoni f'livelli ta' 20, 40, 60 u 80 mL
- Tazza jew kikkra
- Mgħarfa żgħira jew xi haġa oħra nadifa biex thawwad
- Siringa tal-ħalq (gradwata f'divizjonijiet ta' 1 mL) (siringa ta' 10 mL għall-ghoti ta' volumi ta' ≤ 10 mL jew siringa ta' 20 mL għall-ghoti ta' volumi ta' > 10 mL)

Staqsijiet lit-tabib tiegħek għat-tazza tal-medicina biex tholl il-pilloli, u għas-siringa tal-ħalq ta' 10 mL jew 20 mL jekk ma jkollokx dawn l-affarijiet.

Kif għandek tipprepara u tiehu d-doża tiegħek:

- Poġġi n-numru ta' pilloli li għalihom ingħatajt riċetta fit-tazza tal-medicina. Ferra' l-ammont ta' ilma jew meraq tal-frott fil-kikkra tal-medicina, kif qallek it-tabib tiegħek (eż., it-tabib tiegħek qallek biex tuża 20 mL biex tholl pillola waħda ta' Sapropterin Dipharma). Iċċekkja biex tiżgura li l-ammont ta' linji ta' likwidu jkun bi dritt mal-ammont li jgħidlek it-tabib tiegħek. Hawnad b'kuċċarina żgħira jew xi haġa oħra nadifa sakemm il-pilloli jinħallu.
- Jekk it-tabib tiegħek ikun qallek biex tagħti biss porzjon tas-soluzzjoni, ipponta t-tarf tas-siringa tal-ħalq għot-tazza tal-medicina. Iġbed lura l-plaġer bil-mod biex tiġbed l-ammont kif qallek it-tabib tiegħek.
- Ittrasferixxi s-soluzzjoni billi timbotta bil-mod fuq il-plaġer sakemm is-soluzzjoni kollha fis-siringa tal-ħalq tkun għet ittrasferita għot-tazza jew kikkra għall-ghoti (eż., jekk it-tabib tiegħek qallek biex tholl żewġ pilloli Sapropterin Dipharma f'40 mL ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ u tagħti 30 mL lit-tifel/tifla tiegħek, se jkollok tuża s-siringa tal-ħalq ta' 20 mL darbtejn biex tiġbed 30 mL (eż., 20 mL + 10 mL) tas-soluzzjoni u tittrasferiha għot-tazza jew kikkra għall-ghoti). Uża siringa tal-ħalq ta' 10 mL għall-ghoti ta' volumi ta' ≤ 10 mL jew siringa tal-ħalq ta' 20 mL għall-ghoti ta' volumi ta' > 10 mL.
- Jekk it-tarbija tiegħek tkun żgħira wisq biex tixrob minn tazza jew kikkra, inti tista' tagħti s-soluzzjoni permezz tas-siringa tal-ħalq. Iġbed il-volum li għalih ingħatajt riċetta mis-soluzzjoni ppreparata fit-tazza tal-medicina u poġġi t-tarf tas-siringa tal-ħalq f'ħalq it-tarbija tiegħek. Ipponta t-tarf tas-siringa tal-ħalq lejha waħda miż-żewġ haġdejn. Imbotta bil-mod fuq il-plaġer, ammont żgħir kull darba, sakemm tingħata s-soluzzjoni kollha fis-siringa tal-ħalq.
- Armi kwalunkwe soluzzjoni li jifdal. Nehhi l-plaġer mill-bettija tas-siringa tal-ħalq. Aħsel iż-żewġ partijiet tas-siringa tal-ħalq u t-tazza tal-medicina b'ilmu shun u hallihom jinxfu għall-arja. Meta s-siringa tal-ħalq tinxf, poġġi l-plaġer lura għol-bettija. Aħzen is-siringa tal-ħalq u t-tazza tal-medicina għall-użu li jmiss.

Jekk tiehu Sapropterin Dipharma aktar milli suppost

Jekk tiehu Sapropterin Dipharma aktar milli suppost, int tista' thoss effetti sekondarji li jistgħu jinkludu wġiħ ta' ras u sturdament. Immedjatament kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tiehu aktar Sapropterin Dipharma milli suppost.

Jekk tinsa tiehu Sapropterin Dipharma

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu.

Jekk tieqaf tiehu Sapropterin Dipharma

Peress li l-livelli ta' phenylalanine fid-demmu tiegħek jistgħu jiżiedu, tiqafx tiehu Sapropterin Dipharma qabel ma tiddiskuti mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsijiet lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ftit każijiet ta' reazzjonijiet allergiċi (bhal raxx tal-ġilda u reazzjonijiet serji) ġew irrappurtati. Il-frekwenza tagħhom mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli).

Jekk ikollok żoni ħomor, bil-ħakk u mtella' 'l fuq (ħorriqija), imnieher inixxi, polz mgħaġġel jew mhux regolari, ilsienek u l-gerżuma jintefhu, għatis, tharhir, diffikultà serja biex tiehu n-nifs jew sturdament, jista' jkun qed ikollok reazzjoni allergika serja għall-mediċina. Jekk tinnota dawn is-sinjali, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 minn kull 10)
Ugħigh ta' ras u mnier inixxi.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 minn kull 10)
Ħruq fil-ġriżmejn, kongestjoni jew imnieher imblukkat, sogħla, dijarea, rimettar, ugħigh fl-istonku, livelli baxxi ħafna ta' phenylalanine kif jirriżulta mit-testijiet tad-demem, indigestjoni u thossok ma tiflaħx (dardir) (ara sezzjoni 2: "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Effetti sekondarji mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)
Gastrite (infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku), esofagite (infjammazzjoni tal-kisja tal-kanal tal-ikel).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Sapropterin Dipharma

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u l-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Sapropterin Dipharma

- Is-sustanza attiva hi sapropterin dihydrochloride. Kull pillola fiha 100 mg ta' sapropterin dihydrochloride ekwivalenti għal 77 mg ta' sapropterin.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol (E421), crospovidone tip A, copovidone K 28, ascorbic acid (E300), sodium stearyl fumarate, riboflavin (E101), anhydrous colloidal silica (E551). Ara sezzjoni 2. "Sapropterin Dipharma fih is-sodium".

Kif jidher Sapropterin Dipharma u l-kontenut tal-pakkett

Sapropterin Dipharma 100 mg pilloli li jinħallu huma pilloli tondi ta' kulur abjad mahmuġ sa kemmxejn fl-isfar ċar, b'daqs ta' madwar 10 mm x 3.65 mm, imnaqqxa b'"11" fuq naħa waħda u b'sinjal imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Is-sinjal imnaqqax mhuwiex intiż biex tinqasam il-pillola.

Huwa disponibbli fi fliexken b'ġhatu li ma jinfetħx mit-tfal b'tappijiet bil-kamin li fih dessikant (siliċe). Pakketti ta' 30 u 120 pillola li jinħallu.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

jew

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Sapropterin Dipharma 100 mg trab għal soluzzjoni orali Sapropterin Dipharma 500 mg trab għal soluzzjoni orali sapropterin dihydrochloride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Sapropterin Dipharma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sapropterin Dipharma
3. Kif għandek tiehu Sapropterin Dipharma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Sapropterin Dipharma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Sapropterin Dipharma u għalxiex jintuża

Sapropterin Dipharma fih is-sustanza attiva sapropterin li hija kopja sintetika ta' sustanza prodotta mill-ġisem magħrufa bħala tetrahydrobiopterin (BH4). Il-ġisem għandu bżonn il-BH4 sabiex jiġi użat amino acid imsejjaħ phenylalanine sabiex jinbena amino acid ieħor jismu tyrosine.

Sapropterin Dipharma huwa użat biex jittratta l-iperfenilalaninemija (HPA - iperfenilalaninemija) jew il-fenilketonurja (PKU - fenilketonurja) f'pazjenti ta' kull età. HPA u PKU jirriżultaw minn livelli għolja mhux normali ta' phenylalanine fid-demm li jistgħu jkunu ta' ħsara. Sapropterin Dipharma jnaqqas dawn il-livelli f'xi pazjenti li jirreagixxu għal BH4 u jista' jgħin biex jiżdied l-ammont ta' phenylalanine li jista' jkun hemm fid-dieta.

Din il-medicina hija użata wkoll għat-trattament ta' marda ereditarja msejjaħ defiċjenza ta' BH4 f'pazjenti ta' kull età, fejn il-ġisem ma jipproduċix biżżejjed BH4. Minhabba livelli baxxi hafna ta' BH4, il-phenylalanine ma jkunx immetabolizzat sew u l-livelli tiegħu jogħlew, li jgħibu effetti kienet. Bir-rimpjazzament tal-BH4 li l-ġisem ma jistax jipproduċi, Sapropterin Dipharma jnaqqas il-ħsara li jagħmel il-hafna phenylalanine fid-demm u jżid it-tolleranza fid-dieta għal phenylalanine.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sapropterin Dipharma

Tihux Sapropterin Dipharma

- Jekk inti allergiku għal sapropterin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Sapropterin Dipharma, b'mod partikulari:

- jekk għandek 65 sena jew aktar
- jekk għandek problemi fil-kliewi jew fil-fwied
- jekk int marid. Wiehed għandu jkellem lit-tabib jekk ikun ma jiflaħx minhabba li l-livelli ta' phenylalanine fid-demm jistgħu jogħlew

- jekk għandek predispożizzjoni għall-konvulżjonijiet

Meta tkun ittrattat b'Sapropterin Dipharma, it-tabib tiegħek jagħmillek eżami tad-demmm sabiex jivverifika kemm fih phenylalanine u tyrosine u jista' jiddeċiedi li jagġusta d-doża ta' Sapropterin Dipharma jew id-dieta tiegħek jekk ikun hemm bżonn.

Għandek tkompli t-trattament bid-dieta kif irrakkomandalek it-tabib tiegħek. Tbidilx id-dieta mingħajr ma tgħid lit-tabib. Anki jekk tiegħu Sapropterin Dipharma, jekk il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tiegħek ma jkunux ikkontrollati tajjeb, tista' tiżviluppa problemi newroloġiċi severi. It-tabib tiegħek għandu jkompli jimmonitorja l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tiegħek ta' spiss matul it-trattament tiegħek b'Sapropterin Dipharma, **biex jaċċerta ruhu li l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tiegħek ma jkunux għoljin iżżejjed jew baxxi iżżejjed.**

Mediċini oħra u Sapropterin Dipharma

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra. B'mod partikulari, għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk qed tuża:

- levodopa (użat fit-trattament tal-marda ta' Parkinson)
- mediċini għat-trattament tal-kanċer (eż. methotrexate)
- mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali (eż. trimethoprim)
- mediċini li jikkawżaw dilatazzjoni tal-vini/arterji tad-demmm (bħal glyceryl trinitrate (GTN), isosorbide dinitrate (ISDN), sodium nitroprusside (SNP), molsidomin, minoxidil).

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Jekk int tqila, it-tabib jgħidlek kif tikkontrolla l-livelli ta' phenylalanine adegwatament. Jekk dawn ma jgħux ikkontrollati strettament qabel jew meta toħroġ tqila, dan jista' jkun ta' periklu għalik u għat-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek se jimmonitorja r-restrizzjoni tal-ammont ta' phenylalanine fid-dieta, qabel u matul it- tqala.

Jekk dieta stretta ma tnaqqasx b'mod adegwat l-ammont ta' phenylalanine fid-demmm tiegħek, it-tabib tiegħek se jikkunsidra jekk għandekx tiegħu din il-mediċina.

M'għandekx tiegħu din il-mediċina jekk qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux mistenni li Sapropterin Dipharma jaffettwa l-ħila biex issuq u thaddem magni.

Sapropterin Dipharma fih il-potassium

Sapropterin Dipharma 100 mg trab għal soluzzjoni orali

Dan il-prodott mediċinali fih 0.3 mmol (11.7 mg) ta' potassium f'kull qartas. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta.

Sapropterin Dipharma 500 mg trab għal soluzzjoni orali

Dan il-prodott mediċinali fih 1.6 mmol (62.6 mg) ta' potassium f'kull qartas. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta.

3. Kif għandek tiegħu Sapropterin Dipharma

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Sapropterin Dipharma 500 mg huwa għall-użu biss f'pazjenti li għandhom piż tal-ġisem oġġla minn 25 kg.

Dożaġġ għal PKU

Fil-bidu, id-doża ta' Sapropterin Dipharma rrakkomandata f'pazjenti li jsofru bil-PKU hija ta' 10 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem. Hu Sapropterin Dipharma bħala doża waħda kuljum ma' ikla, sabiex jiżdied l-assorbiment u dan fl-istess hin kuljum, preferibbilment filgħodu. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża, normalment bejn 5 u 20 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem darba kuljum, skont il-kundizzjoni tiegħek.

Dożaġġ għal defiċjenza ta' BH4

Fil-bidu, id-doża ta' Sapropterin Dipharma rrakkomandata f'pazjenti li jsofru bid-defiċjenza ta' BH4 hija minn 2 sa 5 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem. Hu Sapropterin Dipharma ma' ikla sabiex jiżdied l-assorbiment. Aqsam id-doża totali ta' kuljum f'2 jew 3 doži, meħudin tul il-ġurnata. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek sa 20 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem, skont il-kundizzjoni tiegħek.

It-tabella hawn taht hija eżempju ta' kif wiehed għandu jikkalkula d-doża xierqa.

Piż tal-ġisem (kg)	Numru ta' qratas ta' 100 mg (doża ta' 10 mg/kg)	Numru ta' qratas ta' 100 mg (doża ta' 20 mg/kg)	Numru ta' qratas ta' 500 mg (doża ta' 10 mg/kg)	Numru ta' qratas ta' 500 mg (doża ta' 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal pazjenti b'PKU, id-doża totali ta' kuljum tittiehed darba kuljum fl-istess hin tal-ġurnata, preferibbilment filgħodu.

Għal pazjenti b'defiċjenza ta' BH4, id-doża totali ta' kuljum tinqasam f'2 jew 3 doži tul il-ġurnata.

L-użu f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 20 kg

Kun żgur li taf liema doża ta' Sapropterin Dipharma trab ġiet preskritta mit-tabib tiegħek.

Sapropterin Dipharma 100 mg trab għal soluzzjoni orali

Għal doži aktar għoljin, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi wkoll Sapropterin Dipharma 500 mg trab għal soluzzjoni orali.

Sapropterin Dipharma 500 mg trab għal soluzzjoni orali

Għal doži aktar għoljin, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi wkoll Sapropterin Dipharma 100 mg trab għal soluzzjoni orali.

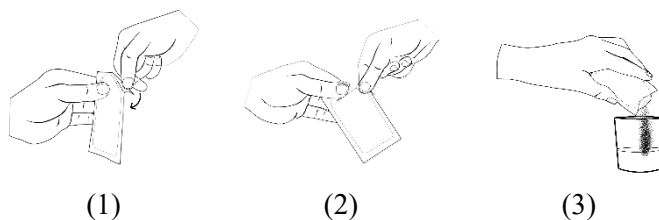
Kun żgur li tkun taf jekk għandekx tuża Sapropterin Dipharma 100 mg jew 500 mg trab għal soluzzjoni orali, jew iż-żewġ mediċini sabiex tipprepara d-doża tiegħek.

Iftaħ il-qartas/qratas biss qabel tkun ser tużahom.

Kif tipprepara l-qartas/qratas

- Iftaħ il-qartas/qratas tat-trab għal soluzzjoni orali Sapropterin Dipharma billi titwi (1) u tqatta' (2), jew taqta' tul il-linja miksura fir-rokna ta' fuq tal-lemin tal-qartas.
- Żvojta (3) l-kontenut tal-qartas/qratas f'60 mL sa 240 mL ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ. Wara li tholl it-trab ta' Sapropterin Dipharma fl-ilma, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur sa

safra. It-trab għal soluzzjon orali jista' jithallat ukoll f'ammont żgħir ta' ikel artab, bħal zalza tat-tuffieħ jew pudina.



Kif tiegħu l-medicina

- Ixrob is-soluzzjoni jew hu t-taħlita fi żmien 30 minuta.

Jekk meħtieġ, it-trab għal soluzzjoni orali Sapropterin Dipharma jista' jingħata permezz ta' tubu tat-tmigh enterali. Għal dettalji dwar kif tagħmel dan, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

L-użu fi tfal b'piż tal-ġisem sa 20 kg

Uża biss il-qratas ta' 100 mg sabiex tipprepara Sapropterin Dipharma għal tfal b'piż tal-ġisem sa 20 kg.

Id-doża hi bbażata fuq il-piż tal-ġisem. Din se tinbidel hekk kif it-tifel/tifla tiegħek jikbru. It-tabib tiegħek se jgħidlek:

- in-numru ta' qratas ta' Sapropterin Dipharma 100 mg meħtieġa għal doża wahda
- l-ammont ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ meħtieġ biex thallat doża wahda ta' Sapropterin Dipharma
- l-ammont ta' soluzzjoni li se jkollok bżonn tagħti lit-tifel/tifla tiegħek għad-doża tagħhom li għaliha ngħataw riċetta

It-tifel/tifla tiegħek għandhom jixorbu s-soluzzjoni mal-ikel.

Agħti lit-tifel/tifla tiegħek l-ammont ta' soluzzjoni li għalih ingħataw riċetta fi żmien 30 minuta wara li thollha. Jekk ma tkunx tista' tagħti d-doża tat-tifel/tifla tiegħek fi żmien 30 minuta wara li tholl it-trab, se jkollok bżonn tipprepara soluzzjoni ġdida, għax is-soluzzjoni mhux użata m'għandhiex tintuża wara li jkun għaddew 30 minuta. Għal dożagġ ugwali għal 100 mg u multipli ta' 100 mg, it-trab għal soluzzjoni orali jista' jiġi mħallat ukoll f'ammont żgħir ta' ikel artab, bħal zalza tat-tuffieħ jew pudina.

Affarijiet meħtieġa biex tipprepara u tagħti d-doża tat-tifel/tifla tiegħek ta' Sapropterin Dipharma

- In-numru ta' qratas ta' Sapropterin Dipharma 100 mg meħtieġa għal doża wahda
- Tazza tal-medicina b'marki tal-gradwazzjoni f'livelli ta' 20, 40, 60 u 80 mL
- Tazza jew kikkra
- Mgħarfa żgħira jew xi haġa oħra nadifa biex thawwad
- Siringa tal-halq (gradwata f'divizjonijiet ta' 1 mL) (siringa ta' 10 mL għall-ġhoti ta' volumi ta' ≤ 10 mL jew siringa ta' 20 mL għall-ġhoti ta' volumi ta' > 10 mL)

Staqsi lit-tabib tiegħek għat-tazza tal-medicina biex tholl it-trab u għas-siringa tal-halq ta' 10 mL jew 20 mL jekk ma jkollokx dawn l-affarijiet.

Kif għandek tipprepara u tiegħu d-doża tiegħek:

- Poġġi n-numru ta' qratas ta' Sapropterin Dipharma 100 mg li għalihom ingħatajt riċetta fit-tazza tal-medicina. Ferra' l-ammont ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ fit-tazza, kif qallek it-tabib tiegħek (eż., it-tabib tiegħek qallek biex tuża 20 mL biex tholl qartas wieħed ta' Sapropterin Dipharma). Iċċekkja biex tiżgura li l-ammont ta' linji ta' likwidu jkun bi dritt mal-ammont li jgħidlek it-tabib tiegħek. Hawwad b'kuċarina żgħira jew xi haġa oħra nadifa sakemm it-trab jinħall. Wara li tholl it-trab fl-ilma, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur sa safra.

- Jekk it-tabib tiegħek ikun qallek biex tagħti biss porzjon tas-soluzzjoni, ipponta t-tarf tas-siringa tal-halq għot-tazza tal-medicina. Iġbed lura l-plaġer bil-mod biex tiġbed l-ammont kif qallek it-tabib tiegħek.
- Ittrasferixxi s-soluzzjoni billi timbotta bil-mod fuq il-plaġer sakemm is-soluzzjoni kollha fis-siringa tal-halq tkun għet ittrasferita għo tazza jew kikkra għall-ghoti (eż., jekk it-tabib tiegħek qallek biex tholl żewġ qratas ta' Sapropterin Dipharma 100 mg f'40 mL ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ u tagħti 30 mL lit-tifel/tifla tiegħek, se jkollok tuża s-siringa tal-halq ta' 20 mL darbtejn biex tiġbed 30 mL (eż., 20 mL + 10 mL) tas-soluzzjoni u tittrasferiha għo tazza jew kikkra għall-ghoti). Uża siringa tal-halq ta' 10 mL għall-ghoti ta' volumi ta' ≤ 10 mL jew siringa tal-halq ta' 20 mL għall-ghoti ta' volumi ta' >10 mL.
- Jekk it-tarbija tiegħek tkun żghira wisq biex tixrob minn tazza jew kikkra, inti tista' tagħti s-soluzzjoni permezz tas-siringa tal-halq. Iġbed il-volum li għalih ingħatajt riċetta mis-soluzzjoni ppreparata fit-tazza tal-medicina u poġġi t-tarf tas-siringa tal-halq f'halq it-tarbija tiegħek. Ipponta t-tarf tas-siringa tal-halq lejn waħda miż-żewġ haċċejn. Imbotta bil-mod fuq il-plaġer, ammont żgħir kull darba, sakemm tingħata s-soluzzjoni kollha fis-siringa tal-halq.
- Armi kwalunkwe soluzzjoni li jifdal. Nehhi l-plaġer mill-bettija tas-siringa tal-halq. Aħsel iż-żewġ partijiet tas-siringa tal-halq u t-tazza tal-medicina b'ilma shun u hallihom jinxfu għall-arja. Meta s-siringa tal-halq tinxef, poġġi l-plaġer lura għol-bettija. Aħžen is-siringa tal-halq u t-tazza tal-medicina għall-użu li jmiss.

Jekk tiehu Sapropterin Dipharma aktar milli suppost

Jekk tiehu Sapropterin Dipharma aktar milli suppost, int tista' thoss effetti sekondarji mhux mixtieqa li jistgħu jinkludu wġiħ ta' ras u sturdament. Immedjatament kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tiehu aktar Sapropterin Dipharma milli suppost.

Jekk tinsa tiehu Sapropterin Dipharma

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu.

Jekk tieqaf tiehu Sapropterin Dipharma

Peress li l-livelli ta' phenylalanine fid-demw tiegħek jistgħu jiżdedu, tiqafx tiehu Sapropterin Dipharma qabel ma tiddiskuti mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ftit kazijiet ta' reazzjonijiet allergiċi (bhal raxx tal-gilda u reazzjonijiet serji) ġew irrappurtati. Il-frekwenza tagħhom mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli).

Jekk ikollok żoni homor, bil-hakk u mtella' 'l fuq (horriqija), imnieher inixxi, polz mgħaġġel jew mhux regolari, ilsienek u l-gerżuma jintefhu, għatis, tharhir, diffikultà serja biex tiehu n-nifs jew sturdament, jista' jkun qed ikollok reazzjoni allergika serja għall-medicina. Jekk tinnota dawn is-sinjali, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 minn kull 10)
Uġiħ ta' ras u mnier inixxi.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 minn kull 10)
Hruq fil-grizmejn, kongestjoni jew imnieher imblukkat, sogħla, dijarea, rimettar, uġiħ fl-istonku, livelli baxxi hafna ta' phenylalanine kif jirriżulta mit-testijiet tad-demw, indigestjoni u thossok ma tiflahx (dardir) (ara sezzjoni 2: "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Effetti sekondarji mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)
Gastrite (infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku), esofagite (infjammazzjoni tal-kisja tal-kanal tal-ikel).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Sapropterin Dipharma

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-qartas u l-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Sapropterin Dipharma

- Is-sustanza attiva hi sapropterin dihydrochloride.
Sapropterin Dipharma 100 mg: Kull qartas fih 100 mg ta' sapropterin dihydrochloride ekwivalenti għal 77 mg ta' sapropterin.
Sapropterin Dipharma 500 mg: Kull qartas fih 500 mg ta' sapropterin dihydrochloride ekwivalenti għal 384 mg ta' sapropterin.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol (E421), potassium citrate (E332), sucralose (E955), ascorbic acid (E300). Ara sezzjoni 2. "Sapropterin Dipharma fih il-potassium".

Kif jidher Sapropterin Dipharma u l-kontenut tal-pakkett

It-trab għas-soluzzjoni orali huwa ta' kulur abjad sa safrani. It-trab huwa mimli fi qratas li fihom 100 mg jew 500 mg ta' sapropterin dihydrochloride.

Kull kartuna fiha 30 qartas.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

jew

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000
Malta

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

L-ahhar informazzjoni approvata “Kif tipprepara l-qartas/qratas”, dwar din il-medicina hia disponibbli billi tiskannja l-kodiċi QR fil-kartuna ta' barra bi smartphone. L-istess informazzjoni hija disponibbli wkoll fuq il-URL li ġej: <https://leafletsapropterin.ch/>