

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sapropterin Dipharma 100 mg, tabletki do sporządzania roztworu doustnego.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do sporządzania roztworu doustnego zawiera 100 mg sapropteryny dichlorowodorku (sapropterin dihydrochloride) co odpowiada 77 mg sapropteryny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do sporządzania roztworu doustnego.

Tabletki okrągłe, białe do prawie białych o wymiarach około 10 mm x 3,65 mm, z wytłoczeniem „11” po jednej stronie i linią podziału po drugiej.

Linia podziału na tabletkie nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Sapropterin Dipharma wskazany jest w leczeniu hiperfenyloalaninemii (ang. HPA, hyperphenylalaninaemia) u dorosłych i dzieci w każdym wieku, chorujących na fenyloketonurię (ang. PKU, phenylketonuria), u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia (patrz punkt 4.2).

Lek Sapropterin Dipharma jest również wskazany w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci w każdym wieku z niedoborem tetrahydrobiopteryny (ang. BH4, tetrahydrobiopterin), u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tylko lekarz z doświadczeniem w leczeniu PKU i niedoboru BH4 może prowadzić leczenie sapropteryny dichlorowodorkiem.

W celu zapewnienia odpowiedniej kontroli stężenia fenyloalaniny we krwi oraz zapewnienia równowagi żywieniowej w trakcie przyjmowania tego produktu leczniczego należy przestrzegać diety ubogiej w fenyloalaninę oraz kontrolować przyjmowanie produktów białkowych.

HPA spowodowana PKU lub niedoborem BH4 jest schorzeniem przewlekłym, jeżeli stwierdzona zostanie odpowiedź na leczenie, dlatego wskazane jest długotrwałe stosowanie produktu leczniczego Sapropterin Dipharma (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Fenyloketonuria (PKU)

Początkowa dawka sapropteryny dichlorowodorku u dorosłych i dzieci z PKU wynosi 10 mg/kg masy ciała, jeden raz na dobę. Zgodnie z oceną lekarską, stosowana dawka najczęściej mieści się w przedziale między 5 mg a 20 mg/kg masy ciała na dobę, umożliwiając osiągnięcie i utrzymanie odpowiednich stężeń fenyloalaniny we krwi.

Niedobór tetrahydrobiopteryny (BH4)

Początkowa dawka sapropteryny dichlorowodoru u pacjentów dorosłych i dzieci z niedoborem BH4 wynosi 2 mg do 5 mg/kg masy ciała, całkowita dawka dobową. Dawkę można zwiększać do całkowitej dawki 20 mg/kg masy ciała na dobę.

Sapropterin Dipharma występuje w postaci tabletek po 100 mg. Dawka dobową, obliczoną na podstawie masy ciała pacjenta, powinna zostać zaokrąglona do najbliższej pełnej wielokrotności liczby 100. Na przykład obliczona dawka 401 do 450 mg powinna zostać zaokrąglona w dół do 400 mg, co odpowiada 4 tabletkom. Obliczona dawka równa 451 do 499 mg powinna zostać zaokrąglona w górę do 500 mg, co odpowiada 5 tabletkom.

Dostosowanie dawki

Leczenie sapropteryną może zmniejszyć stężenie fenyloalaniny we krwi poniżej pożądanego poziomu terapeutycznego. Aby uzyskać i utrzymać stężenie fenyloalaniny we krwi mieszczące się w pożądanym zakresie terapeutycznym, konieczne może być dostosowanie dawki sapropteryny dichlorowodoru lub zmiana podaży fenyloalaniny w diecie.

Należy oznaczać stężenie fenyloalaniny i tyrozyny we krwi, szczególnie u dzieci i młodzieży, po upływie tygodnia do dwóch tygodni po każdej zmianie dawkowania, a później często monitorować pod nadzorem lekarza prowadzącego.

W razie stwierdzenia nieodpowiedniej kontroli stężenia fenyloalaniny we krwi podczas stosowania sapropteryny dichlorowodoru, przed rozważeniem zmiany dawki sapropteryny należy sprawdzić, czy pacjent przestrzega schematu leczenia i diety.

Leczenie można przerywać wyłącznie pod nadzorem lekarza. Może być wymagane częstsze monitorowanie, jako że stężenie fenyloalaniny we krwi może wzrosnąć. Może też być konieczna zmiana diety, aby utrzymać stężenie fenyloalaniny we krwi mieszczące się w pożądanym zakresie terapeutycznym.

Ocena reakcji na leczenie

Podstawowe znaczenie ma rozpoczęcie leczenia tak wcześnie jak to tylko możliwe, w celu uniknięcia występowania nieodwracalnych objawów klinicznych, spowodowanych zaburzeniami neurologicznymi u dzieci oraz zaburzeń poznawczych i innych zaburzeń psychiatrycznych u pacjentów dorosłych, wywołanych utrzymującymi się zwiększonymi stężeniami fenyloalaniny we krwi.

Reakcja na niniejszy produkt leczniczy określana jest na podstawie stopnia zmniejszenia stężenia fenyloalaniny we krwi. Stężenie fenyloalaniny należy oznaczyć przed podaniem sapropteryny dichlorowodoru i po upływie 1 tygodnia jego stosowania w zalecanej dawce początkowej. Jeżeli zostanie stwierdzone niezadowalające tempo zmniejszania stężenia fenyloalaniny we krwi, wówczas dawkę produktu leczniczego można zwiększać w odstępach tygodniowych do 20 mg/kg masy ciała na dobę, prowadząc cotygodniową kontrolę stężenia fenyloalaniny we krwi przez jeden miesiąc. W tym czasie podaż fenyloalaniny w diecie powinna być utrzymywana na stałym poziomie.

Zadowalającą reakcją na leczenie określa się, jako ≥ 30 procentowe zmniejszenie stężenia fenyloalaniny we krwi lub osiągnięcie terapeutycznego stężenia fenyloalaniny we krwi, określonego indywidualnie dla poszczególnego pacjenta przez lekarza prowadzącego leczenie. Pacjenci, u których nie uda się osiągnąć tak określonej reakcji na leczenie podczas zalecanego jednego miesiąca okresu testowego, powinni zostać uznani za niereagujących na leczenie i tacy pacjenci nie powinni być leczeni sapropteryną dichlorowodoru i należy zaprzestać jego podawania.

Jeżeli potwierdzona zostanie dobra reakcja na leczenie tym produktem leczniczym, wówczas dawkę można dostosowywać indywidualnie w przedziale od 5 mg do 20 mg/kg masy ciała na dobę, odpowiednio do stopnia reakcji na zastosowane leczenie.

Zaleca się przeprowadzanie oceny stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi w pierwszym lub drugim tygodniu po każdej zmianie dawkowania, i następnie częstą kontrolę po zmianie dawki pod

kierunkiem lekarza prowadzącego.

Pacjenci leczeni sapropteryny dichlorowodorkiem muszą stale przestrzegać ścisłej diety, ubogiej w fenyloalaninę i podlegać regularnej kontroli klinicznej (jak. kontrola stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi, podaży składników odżywczych i ocena rozwoju psychomotorycznego).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sapropteryny dichlorowodorku u pacjentów w wieku ponad 65 lat. Należy zachować ostrożność przepisując ten produkt pacjentom w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sapropteryny dichlorowodorku u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek. Należy zachować ostrożność przepisując ten produkt pacjentom z takimi zaburzeniami.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie jest takie samo u dorosłych, dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne, po rozpuszczeniu

Aby zwiększyć stopień wchłaniania, tabletki produktu leczniczego Sapropterin Dipharma powinny być podawane razem z posiłkiem.

W przypadku pacjentów z PKU, produkt leczniczy Sapropterin Dipharma powinien być podawany w pojedynczej dawce dobowej i każdego dnia o takiej samej porze, najlepiej w godzinach porannych.

W przypadku pacjentów z niedoborem BH₄, całkowitą dawkę dobową należy podzielić na 2 lub 3 podania rozłożone w ciągu doby.

Przepisaną liczbę tabletek należy umieścić w szklance lub filiżance z wodą i mieszać do rozpuszczenia. Zanim tabletki rozpuszczą się może upłynąć kilka minut. Aby skrócić czas rozpuszczania tabletek, można je przedtem rozkruszyć. W otrzymanym roztworze mogą być widoczne drobne cząsteczki, ale nie mają one jakiegokolwiek wpływu na skuteczność działania produktu leczniczego. Roztwór należy wypić w czasie od 15 do 20 minut od momentu przygotowania.

Pacjenci o masie ciała powyżej 20 kg

Zalecaną liczbę tabletek należy umieścić w szklance lub filiżance ze 120 do 240 mL wody i mieszać do rozpuszczenia.

Dzieci o masie ciała do 20 kg

Urządzenia pomiarowe niezbędne do dawkowania u dzieci o masie ciała do 20 kg (tj. miarka z podziałką 20 mL, 40 mL, 60 mL i 80 mL; strzykawki doustne o pojemności 10 mL i 20 mL z podziałką co 1 mL) nie są zawarte w opakowaniu produktu leczniczego Sapropterin Dipharma. Urządzenia te są dostarczane do ośrodków wyspecjalizowanych w leczeniu wrodzonych wad metabolizmu u dzieci i młodzieży, gdzie są przekazywane opiekunom pacjentów.

W zależności od dawki (w mg/kg masy ciała na dobę) należy rozpuścić odpowiednią liczbę tabletek w takiej ilości wody, jak to przedstawiają tabele 1-4, przy czym objętość roztworu przeznaczoną do podania oblicza się według zalecanej całkowitej dawki dobowej. Zalecaną liczbę tabletek dla dawki 2 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg i 20 mg/kg masy ciała na dobę, należy umieścić w miarce (z odpowiednim oznakowaniem podziałki 20 mL, 40 mL, 60 mL i 80 mL) z taką ilością wody jak to przedstawiają tabele 1-4, i mieszać aż do rozpuszczenia.

Jeżeli konieczne jest podanie tylko części uzyskanego roztworu, należy zastosować strzykawkę doustną, aby pobrać roztwór w ilości przeznaczonej do podania. Można go następnie przelać do innego naczynia, z którego będzie podawany. Małym dzieciom można podawać roztwór strzykawką doustną. W celu podania ilości ≤ 10 mL należy zastosować strzykawkę doustną o pojemności 10 mL, a w celu podania ilości >10 mL – strzykawkę doustną o pojemności 20 mL.

Tabela 1: Dawkowanie u dzieci o masie ciała do 20 kg w dawce 2 mg/kg na dobę

Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg/dobę)	Liczba tabletek przeznaczonych do rozpuszczenia (wyłącznie moc 100 mg)	Objętość roztworu po rozpuszczeniu (mL)	Objętość roztworu przeznaczona do podania (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

*Odzwierciedla objętość całkowitej dawki dobowej.

Wyrzucić nieużyty roztwór w ciągu 20 minut po rozpuszczeniu tabletki.

Tabela 2: Dawkowanie u dzieci o masie ciała do 20 kg w dawce 5 mg/kg na dobę

Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg/dobę)	Liczba tabletek przeznaczonych do rozpuszczenia (wyłącznie moc 100 mg)	Objętość roztworu po rozpuszczeniu (mL)	Objętość roztworu przeznaczona do podania (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

*Odzwierciedla objętość całkowitej dawki dobowej.

Wyrzucić niez użyty roztwór w ciągu 20 minut po rozpuszczeniu tabletki.

Tabela 3: Dawkowanie u dzieci o masie ciała do 20 kg w dawce 10 mg/kg na dobę

Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg/dobę)	Liczba tabletek przeznaczonych do rozpuszczenia (wyłącznie moc 100 mg)	Objętość roztworu po rozpuszczeniu (mL)	Objętość roztworu przeznaczona do podania (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

*Odzwierciedla objętość całkowitej dawki dobowej.

Wyrzucić niez użyty roztwór w ciągu 20 minut po rozpuszczeniu tabletki.

Tabela 4: Dawkowanie u dzieci o masie ciała do 20 kg w dawce 20 mg/kg na dobę

Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg/dobę)	Liczba tabletek przeznaczonych do rozpuszczenia (wyłącznie moc 100 mg)	Objętość roztworu po rozpuszczeniu (mL)	Objętość roztworu przeznaczona do podania (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

*Odzwierziedla objętość całkowitej dawki dobowej.

Wyrzucić nieużyty roztwór w ciągu 20 minut po rozpuszczeniu tabletki.

W celu oczyszczenia należy zdjąć tłok z cylindra strzykawki doustnej. Obydwie części strzykawki doustnej oraz miarkę należy umyć ciepłą wodą i wysuszyć na powietrzu. Gdy strzykawka doustna jest już sucha, należy włożyć tłok z powrotem do cylindra. Strzykawkę doustną i miarkę należy przechować do następnego użycia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podaż w diecie

Pacjenci leczeni sapropteryny dichlorowodorkiem muszą stale przestrzegać ścisłej diety, ubogiej w fenyloalaninę i podlegać regularnej kontroli stanu klinicznego (jak kontrola stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi, podaży składników odżywczych i ocena rozwoju psychomotorycznego).

Małe stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi

Utrzymujące się lub nawracające zaburzenia na poziomie szlaków metabolicznych fenyloalaniny tyrozyny-dihydroksy-L-fenyloalaniny (DOPA) mogą prowadzić do zaburzenia syntezy białek organizmu oraz zmniejszonego wytwarzania neuroprzekaźników. Przedłużająca się ekspozycja na zmniejszone stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi w okresie niemowlęcym związana była z zaburzeniami rozwoju neurologicznego dzieci. Aby zapewnić odpowiednią kontrolę stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi oraz prawidłową równowagę żywieniową, konieczne jest bezwzględne przestrzeganie diety ubogiej w fenyloalaninę oraz kontrolowanie całkowitej podaży białek w trakcie leczenia sapropteryny dichlorowodorkiem.

Zaburzenia zdrowia

W przypadku wystąpienia innych chorób należy skonsultować się z lekarzem, gdyż może dojść do zwiększenia stężenia fenyloalaniny we krwi.

Napady drgawkowe

Należy zachować ostrożność przepisując sapropteryny dichlorowodorek pacjentom leczonym lewodopą. Podczas jednoczesnego podawania lewodopy i sapropteryny u pacjentów z niedoborem BH4 obserwowano przypadki napadów drgawkowych, nasilone napady drgawkowe, zwiększoną pobudliwość i drażliwość (patrz punkt 4.5).

Przerwanie leczenia

Po przerwaniu leczenia może dojść do reakcji z odbicia polegającej na zwiększeniu stężenia fenyloalaniny we krwi powyżej wartości odnotowanych przed rozpoczęciem leczenia.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę, to znaczy zasadniczo jest „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pomimo że równoczesne podawanie inhibitorów reduktazy difolianowej (np. metotreksatu, trymetoprimu) nie było dotychczas badane, produkty z tej grupy mogą wpływać na metabolizm BH4. Zaleca się szczególną ostrożność podczas stosowania tych produktów leczniczych równocześnie z sapropteryny dichlorowodorkiem.

BH4 jest kofaktorem syntetazy tlenu azotu. Zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas równoczesnego stosowania sapropteryny dichlorowodorku z innymi produktami leczniczymi, powodującymi rozszerzenie naczyń krwionośnych, również tymi, które stosowane są miejscowo, poprzez wpływ na metabolizm lub działanie tlenu azotu (ang. NO, nitric oxide), w tym klasyczne nitraty, (np. triazotan gliceryny (ang. GTN, glyceryl trinitrate), diazotan izosorbidu (ang. ISDN, isosorbide dinitrate), nitroprusydek sodu (ang. SNP, sodium nitroprusside), molsydomina), inhibitory fosfodiesterazy-5 (ang. PDE-5, phosphodiesterase type) i minoksydyl.

Należy zachować szczególną ostrożność zalecając sapropteryny dichlorowodorek pacjentom leczonym preparatami lewodopy. Podczas jednoczesnego podawania preparatów lewodopy i sapropteryny u pacjentów z niedoborem BH4 obserwowano przypadki napadów drgawkowych, nasilone napady drgawkowe, zwiększoną pobudliwość i drażliwość.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania sapropteryny dichlorowodorku u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu i rozwój w okresie poporodowym.

Dostępne dane związane z chorobą dotyczące ryzyka dla matek i (lub) zarodków oraz płodów uzyskane w wielośrodkowym badaniu fenyloketonurii matczynej (ang. *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) obejmującym umiarkowaną liczbę ciąż i żywych noworodków (300-1000) z udziałem kobiet z PKU wykazały, że niekontrolowane stężenie fenyloalaniny powyżej 600 µmol/L wiąże się z bardzo dużą częstością występowania nieprawidłowości neurologicznych, kardiologicznych i dotyczących wzrostu oraz dysmorfii twarzy.

W związku z powyższym stężenie fenyloalaniny we krwi matki musi być ściśle kontrolowane przed ciążą i w czasie ciąży. Brak dokładnej kontroli stężenia fenyloalaniny we krwi matki przed zajściem w ciążę oraz w trakcie ciąży może spowodować szkodliwe skutki zarówno u matki, jak i u płodu. Leczeniem pierwszego rzutu w tej grupie pacjentów jest prowadzona pod nadzorem lekarskim ścisła dieta z ograniczeniem podaży fenyloalaniny, przed ciążą i w czasie ciąży.

Należy rozważyć stosowanie sapropteryny dichlorowodorku wyłącznie wówczas, jeżeli przestrzeganie ścisłego reżimu dietetycznego nie prowadzi do wymaganego zmniejszenia stężenia fenyloalaniny we krwi. Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt leczniczy ciężarnym kobietom.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sapropteryna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Sapropteryny dichlorowodorek nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano wpływu produktu Sapropterin Dipharma na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sapropteryny dichlorowodorek nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane wystąpiły w przybliżeniu u około 35% z 579 pacjentów w wieku 4 lat i powyżej, u których stosowano leczenie dichlorowodorkiem sapropteryny (od 5 do 20 mg/kg masy ciała na dobę) w badaniach klinicznych dotyczących sapropteryny. Najczęściej opisywanymi reakcjami niepożądanymi są bóle głowy i wodnisty nieżyt nosa.

W innym badaniu klinicznym, u około 30% z 27 dzieci w wieku poniżej 4 lat, u których stosowano leczenie dichlorowodorkiem sapropteryny (10 mg/kg lub 20 mg/kg masy ciała na dobę) wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej opisywanymi reakcjami niepożądanymi są „zmniejszony poziom aminokwasów” (hipofenyloalaninemia), wymioty i nieżyt nosa.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W głównych badaniach klinicznych sapropteryny oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano poniższe reakcje niepożądane.

Częstości występowania zdefiniowano następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcje niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości (w tym ciężkie reakcje alergiczne) i wysypka

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hipofenyloalaninemia

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często: wodnisty nieżyt nosa

Często: ból gardła i krtani, niedrożność nosa, kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty, ból brzucha, niestrawność, nudności

Częstość nieznana: zapalenie żołądka, zapalenie przełyku

Dzieci i młodzież

Częstość, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci były zasadniczo podobne do występujących u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Po podaniu dawki dichlorowodoru sapropteryny, większej niż zalecana dawka maksymalna równa 20 mg/kg masy ciała/dobę opisywano bóle głowy i zawroty głowy. Leczenie przedawkowania powinno być objawowe. Skrócenie odstępu QT (-8,32 ms) obserwowano w badaniu z pojedynczą dawką większą niż dawka terapeutyczna 100 mg/kg (5 razy większa od maksymalnej zalecanej dawki); należy to uwzględnić w przypadku leczenia pacjentów z istniejącym wcześniej skróceniem odstępu QT (np. pacjentom z wrodzonym zespołem krótkiego odstępu QT).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu, różne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu, kod ATC: A16AX07

Mechanizm działania

Hiperfenyloalaninemię (ang. HPA) rozpoznaje się na podstawie nieprawidłowo zwiększonego stężenia fenyloalaniny we krwi i najczęściej spowodowana jest obecnością autosomalnych, recesywnych mutacji w obrębie genów odpowiedzialnych za kodowanie enzymu hydroksylazy fenyloalaniny (w przypadku fenyloketonurii, PKU) lub genów kodujących enzymy, biorące udział w biosyntezie lub regeneracji 6R-tetrahydrobiopteryny (6R-BH4) (w przypadku niedoboru BH4). Niedobór BH4 należy do grupy zaburzeń, których przyczyną są mutacje lub delecje w obrębie genów odpowiedzialnych za kodowanie od jednego do pięciu enzymów, biorących udział w biosyntezie lub odtwarzaniu BH4. W obydwu przypadkach dochodzi do sytuacji, w której fenyloalanina nie jest skutecznie metabolizowana do aminokwasu tyrozyny, co prowadzi do zwiększenia stężenia fenyloalaniny we krwi.

Sapropteryna jest syntetyczną wersją, odpowiadającą naturalnie występującej 6R-BH4, która jest kofaktorem enzymu hydroksylazy fenyloalaniny oraz aminokwasów tyrozyny i tryptofanu.

Celem w jakim podawany jest sapropteryny dichlorowodorek u pacjentów z reagującą na leczenie BH4 PKU, jest poprawienie aktywności nieprawidłowej hydroksylazy fenyloalaniny i przez to zwiększenie lub przywrócenie oksydacyjnych przemian metabolicznych fenyloalaniny, na wystarczającym poziomie, umożliwiającym zmniejszenie lub utrzymanie stężenia fenyloalaniny we krwi, zapobieganie lub zmniejszenie dalszej kumulacji fenyloalaniny oraz zwiększanie tolerancji na podaż fenyloalaniny, zawartej w stosowanej diecie. U pacjentów z niedoborem BH4 sapropteryny dichlorowodorek stosuje się w celu uzupełnienia zbyt małego stężenia BH4 we krwi, prowadząc do przywrócenia aktywności hydroksylazy fenyloalaniny.

Skuteczność kliniczna

III faza programu klinicznego, oceniającego stosowanie sapropteryny, obejmowała 2 randomizowane, kontrolowane placebo badania, przeprowadzone u pacjentów z PKU. Wyniki tych badań wykazały skuteczność sapropteryny w zmniejszaniu stężenia fenyloalaniny we krwi i poprawie tolerancji na fenyloalaninę, pochodzącą ze stosowanej diety.

U 88 pacjentów ze słabo kontrolowaną PKU, u których w badaniach skriningowych potwierdzono zwiększone stężenie fenyloalaniny we krwi, zastosowanie dichlorowodoru sapropteryny w dawce 10

mg/kg/dobę w sposób znaczący prowadziło do zmniejszenia stężenia fenyloalaniny, w porównaniu do grupy placebo. Stężenie fenyloalaniny we krwi w momencie rozpoczęcia badania było zbliżone zarówno w grupie, gdzie stosowano dichlorowodorek sapropteryny i w grupie placebo, ze średnią wartością stężenia fenyloalaniny we krwi w momencie rozpoczęcia badania (\pm SD) równym 843 ± 300 $\mu\text{mol/L}$ i 888 ± 323 $\mu\text{mol/L}$, odpowiednio dla w/w grup. Średnia wartość zmniejszenia stężenia fenyloalaniny we krwi \pm SD pod koniec 6 tygodnia badania wynosiła 236 ± 257 $\mu\text{mol/L}$ w grupie leczonej dichlorowodorkiem sapropteryny ($n = 41$) w porównaniu do wzrostu rzędu $2,9 \pm 240$ $\mu\text{mol/L}$ w grupie placebo ($n = 47$), ($p < 0,001$). W przypadku pacjentów ze stężeniem fenyloalaniny w momencie rozpoczęcia badania ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$, z grupy którą następnie leczono sapropteryną, u 41,9% (13/31) i u 13,2% (5/38) z grupy placebo stwierdzono stężenie fenyloalaniny < 600 $\mu\text{mol/L}$ pod koniec 6 tygodnia badania ($p = 0,012$).

W osobnym, trwającym 10 tygodni, kontrolowanym placebo badaniu, 45 pacjentów chorujących na PKU ze stężeniem fenyloalaniny, kontrolowanym za pomocą stałego przestrzegania restrykcyjnej diety, ograniczającej podaż fenyloalaniny (stężenie fenyloalaniny we krwi ≤ 480 $\mu\text{mol/L}$ w momencie włączenia do badania) podzielono w sposób randomizowany, w proporcji 3:1 do grupy leczonej dichlorowodorkiem sapropteryny w dawce 20 mg/kg masy ciała na dobę ($n = 33$) lub grupy placebo ($n = 12$). Po upływie 3 tygodni stosowania dichlorowodoru sapropteryny w dawce 20 mg/kg masy ciała na dobę stwierdzano wyraźne zmniejszenie stężenia fenyloalaniny we krwi; średnia wartość spadku stężenia fenyloalaniny we krwi w tej grupie pacjentów, w porównaniu z wartościami średnimi w momencie rozpoczęcia badania \pm SD, wynosiła 149 ± 134 $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$). Po upływie 3 tygodni, pacjenci zarówno z grupy sapropteryny i z grupy placebo kontynuowali przestrzeganie restrykcyjnej diety z ograniczoną podażą fenyloalaniny, a podaż fenyloalaniny w diecie była odpowiednio zwiększana lub zmniejszana z zastosowaniem standaryzowanych suplementów fenyloalaniny, w celu utrzymywania stężenia fenyloalaniny we krwi na poziomie < 360 $\mu\text{mol/L}$. Stwierdzano znaczące różnice w tolerancji na fenyloalaninę, dostarczaną w diecie w grupie pacjentów, leczonych sapropteryną, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Średnia wartość poprawy tolerancji na przyjmowaną w diecie fenyloalaninę \pm SD wynosiła $17,5 \pm 13,3$ mg/kg/dobę w przypadku pacjentów z grupy, w której stosowano dichlorowodorek sapropteryny 20 mg/kg mc./dobę, w porównaniu do $3,3 \pm 5,3$ mg/kg masy ciała na dobę w przypadku pacjentów z grupy placebo ($p = 0,006$). Średnia wartość \pm SD tolerancji fenyloalaniny, dostarczanej w diecie w przypadku pacjentów z grupy otrzymującej sapropterynę wynosiła $38,4 \pm 21,6$ mg/kg/dobę podczas przyjmowania dichlorowodoru sapropteryny w dawce 20 mg/kg masy ciała na dobę w porównaniu do $15,7 \pm 7,2$ mg/kg masy ciała na dobę przed rozpoczęciem leczenia.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i farmakokinetykę populacyjną sapropteryny u dzieci w wieku < 7 lat oceniano w dwóch badaniach prowadzonych metodą otwartej próby.

Pierwszym badaniem było wieloośrodkowe, prowadzone metodą otwartej próby, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z udziałem dzieci w wieku < 4 lat z potwierdzonym rozpoznaniem PKU. Przydzielono losowo 56 dzieci z PKU w wieku < 4 lat w proporcji 1:1 do grupy otrzymującej sapropterynę w dawce 10 mg/kg masy ciała na dobę w połączeniu z dietą z ograniczoną podażą fenyloalaniny ($n=27$) lub do grupy otrzymującej tylko dietę z ograniczoną podażą fenyloalaniny ($n=29$) w 26-tygodniowym badaniu.

Planowano, aby stężenie fenyloalaniny we krwi utrzymywało się u wszystkich pacjentów w zakresie 120-360 $\mu\text{mol/L}$ (zdefiniowanym jako ≥ 120 do < 360 $\mu\text{mol/L}$), w wyniku monitorowania podaży w diecie podczas 26-tygodniowego badania. Jeśli po upływie około 4 tygodni tolerancja pacjenta na fenyloalaninę nie zwiększyła się o $> 20\%$ w stosunku do wartości w momencie rozpoczęcia badania, zwiększono dawkę sapropteryny do 20 mg/kg masy ciała na dobę. Wyniki tego badania wykazały, że codzienne przyjmowanie sapropteryny w dawce 10 lub 20 mg/kg masy ciała na dobę w połączeniu z restrykcyjną dietą z ograniczoną podażą fenyloalaniny doprowadziły do statystycznie istotnej poprawy tolerancji na fenyloalaninę pochodzącą ze stosowanej diety w porównaniu z samym przestrzeganiem restrykcyjnej diety z ograniczoną podażą fenyloalaniny przy utrzymaniu stężenia fenyloalaniny we krwi w zakresie docelowym (≥ 120 do < 360 $\mu\text{mol/L}$). Skorygowana średnia wartość tolerancji na

fenyloalaninę pochodzącą ze stosowanej diety w grupie otrzymującej sapropterynę w połączeniu z restrykcyjną dietą z ograniczoną podażą fenyloalaniny wynosiła 80,6 mg/kg masy ciała na dobę i była statystycznie istotnie większa ($p < 0,001$) niż skorygowana średnia wartość tolerancji na fenyloalaninę pochodzącą ze stosowanej diety w grupie jedynie przestrzegającej restrykcyjnej diety z ograniczoną podażą fenyloalaniny (50,1 mg/kg masy ciała na dobę). W okresie rozszerzenia badania klinicznego wartość tolerancji na fenyloalaninę pochodzącą ze stosowanej diety u pacjentów leczonych sapropteryną w połączeniu z restrykcyjną dietą z ograniczoną podażą fenyloalaniny utrzymała się, co wykazało utrzymujące się korzyści dla pacjentów przez 3,5 roku.

Drugim badaniem było wielośrodkowe badanie prowadzone metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej, opracowane w celu oceny bezpieczeństwa i wpływu na zachowanie funkcji neuropoznawczych sapropteryny w dawce 20 mg/kg masy ciała na dobę w skojarzeniu z dietą z ograniczoną podażą fenyloalaniny u dzieci z PKU w wieku poniżej 7 lat w momencie włączenia do badania. Część 1 badania (4 tygodnie) miała na celu ocenę odpowiedzi pacjentów na sapropterynę; w części 2 badania (do 7 lat kontroli) oceniano funkcje neuropoznawcze przy użyciu odpowiednich do wieku środków oraz monitorowano długoterminowe bezpieczeństwo u pacjentów reagujących na sapropterynę. Pacjenci z wcześniej istniejącym uszkodzeniem funkcji neuropoznawczych ($IQ < 80$) zostali wykluczeni z badania. Do części 1 badania włączono dziewięćdziesięciu trzech pacjentów, a do części 2 badania 65 pacjentów, spośród których 49 (75%) zakończyło badanie, z czego dla 27 (42%) pacjentów uzyskano dane dotyczące ilorazu inteligencji w skali pełnej (ang. Full Scale IQ, FSIQ) w roku 7.

Średnie wskaźniki kontroli dietetycznej utrzymywały się między 133 $\mu\text{mol/L}$ i 375 $\mu\text{mol/L}$ fenyloalaniny we krwi we wszystkich grupach wiekowych we wszystkich punktach czasowych. W punkcie początkowym średnia punktacja Bayley-III (102, $SD=9,1$, $n=27$), punktacja WPPSI-III (101, $SD=11$, $n=34$) i punktacja WISC-IV (113, $SD=9,8$, $n=4$) mieściły się w średnim zakresie dla populacji normatywnej.

Wśród 62 pacjentów z co najmniej dwiema ocenami FSIQ dolna granica 95% przedziału ufności średniej zmiany w średnim okresie 2-letnim wynosiła -1,6 punkta, w granicach oczekiwanej klinicznie zmienności ± 5 punktów. W następstwie długotrwałego stosowania sapropteryny u dzieci w wieku poniżej 7 lat nie stwierdzono dodatkowych działań niepożądanych.

Przeprowadzono ograniczoną liczbę badań w grupie pacjentów poniżej 4 lat z niedoborem BH4, w której stosowano inne preparaty tej samej substancji czynnej (sapropteryna) lub inne niezarejestrowane preparaty BH4.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Sapropteryna jest szybko wchłaniana, bezpośrednio po doustnym zastosowaniu rozpuszczonej tabletki, a największe stężenie we krwi (C_{max}) osiągnięte jest w ciągu od 3 do 4 godzin po przyjęciu leku na czczo. Na tempo oraz stopień wchłaniania sapropteryny wpływa spożywanie pokarmów.

Wchłanianie sapropteryny jest większe po spożyciu posiłków wysokokalorycznych i o dużej zawartości tłuszczów, w porównaniu do przyjęcia leku na czczo, co prowadzi średnio do większego o około 40–85% maksymalnego stężenia we krwi, po upływie od 4 do 5 godzin od przyjęcia leku.

Całkowita dostępność biologiczna u ludzi po zastosowaniu doustnym nie jest znana.

Dystrybucja

W przeprowadzonych badaniach nieklinicznych, sapropteryna była dystrybuowana w głównej mierze do nerek, nadnerczy i wątroby, co oceniano na podstawie oznaczenia stężenia biopertyny i jej formy zredukowanej. U szczurów, na podstawie wykonywanych następnie dożylnych wlewów znakowanej radioizotopami sapropteryny wykazano pewien stopień radioaktywności u płodów. Przenikanie biopertyny do mleka wykazano u szczurów po podaniu dożylnym. Nie wykazano zwiększenia stężenia biopertyny ani w obrębie płodów, ani w mleku u szczurów po podaniu doustnym dichlorowodoru.

sapropteryny w dawce 10 mg/kg.

Metabolizm

Dichlorowodorek sapropteryny metabolizowany jest w głównej mierze w wątrobie do dihydrobiopteryny i biopteryny. Dichlorowodorek sapropteryny jest syntetycznym odpowiednikiem naturalnie występującego 6R-BH₄, dlatego z dużym prawdopodobieństwem można założyć, że podlega on takim samym procesom metabolicznym, w tym regeneracji, jak w przypadku 6R-BH₄.

Eliminacja

Po dożylnym podaniu u szczurów, dichlorowodorek sapropteryny wydalany jest głównie z moczem. Po podaniu doustnym, głównie wydalany jest z kałem, lecz niewielka ilość wydalana jest przez nerki z moczem.

Farmakokinetyka populacyjna

Analiza farmakokinetyki populacyjnej z zastosowaniem sapropteryny u pacjentów w wieku od urodzenia do 49 lat wykazała, że masa ciała jest jedyną zmienną towarzyszącą, która istotnie wpływa na klirens lub objętość dystrybucji.

Interakcje leków

Badania w warunkach *in vitro*

W warunkach *in vitro*, sapropteryna nie hamowała CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4/5 ani nie indukowała CYP1A2, 2B6 lub 3A4/5.

Na podstawie badania w warunkach *in vitro* stwierdzono, że dichlorowodorek sapropteryny w dawkach terapeutycznych może hamować p-glikoproteinę (P-gp) i białko oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP) w jelitach. W celu hamowania BCRP konieczne jest większe stężenie sapropteryny w jelitach niż w celu hamowania P-gp, ponieważ działanie hamujące w jelitach w przypadku BCRP (IC₅₀=267 μM) jest mniejsze niż w przypadku P-gp (IC₅₀=158 μM).

Badania w warunkach *in vivo*

U zdrowych uczestników podawanie pojedynczej dawki sapropteryny w maksymalnej dawce terapeutycznej wynoszącej 20 mg/kg masy ciała nie miało wpływu na farmakokinetykę podawanej równocześnie pojedynczej dawki digoksyny (substratu dla P-gp). Na podstawie badań w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* stwierdzono, że jest mało prawdopodobne, aby równoczesne podawanie sapropteryny zwiększało narażenie układowe na leki, które są substratami dla BCRP.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa (odnośnie ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego, układu krążenia i układu moczowo-płciowego) oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów obserwowano zwiększenie częstości występowania odmiennej morfologii preparatów nerek w obrazie mikroskopowym (obecność granulocytów zasadochłonnych w okolicy cewek zbiorczych), po podaniu doustnym dwuwodnego chlorowodoru sapropteryny po ekspozycji na dawki maksymalne lub nieznacznie większe niż maksymalne, dopuszczone do stosowania u ludzi.

Sapropteryna charakteryzuje się łagodnym działaniem mutagennym w komórkach bakterii oraz prowadzi do zwiększenia częstości aberracji chromosomowych w komórkach płuc i jajników chomika chińskiego. Jednakże w badaniach w warunkach *in vitro* na ludzkich limfocytach, nie wykazano

genotoksyczności sapropteryny, jak również nie stwierdzono tego działania w badaniach w warunkach *in vivo* w testach mikrojąderkowych u myszy.

Nie obserwowano właściwości rakotwórczych w badaniu, oceniającym podawanie leku w formie doustnej myszom w dobowej dawce do 250 mg/kg/dobę (dawka większa o 12,5 do 50 razy od dawki terapeutycznej u ludzi).

Obserwowano występowanie wymiotów zarówno w trakcie badań, oceniających bezpieczeństwo farmakologiczne oraz w badaniach, oceniających toksyczność dawki po wielokrotnym podaniu. Uważa się, że występowanie wymiotów wynika z pH roztworu sapropteryny.

Nie wykazano jakiegokolwiek wyraźnego działania teratogennego u szczurów i u królików w dawkach w przybliżeniu trzykrotnie i dziesięciokrotnie większych od zalecanej dawki maksymalnej stosowanej u ludzi, obliczanej z uwzględnieniem powierzchni ciała.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Krospowidon typu A
Kopowidon K 28
Kwas askorbowy (E300)
Sodu stearylofumarat
Ryboflawina (E101)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka wykonana z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci zawierającym środek pochłaniający wilgoć (krzemionkę).

Każda butelka zawiera 30 lub 120 tabletek do sporządzania roztworu doustnego.
1 butelka w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przygotowanie do stosowania

Instrukcja użycia, patrz punkt 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16/02/2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sapropterin Dipharma 100 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego
Sapropterin Dipharma 500 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sapropterin Dipharma 100 mg, proszek do sporządzania roztworu doustnego

Każda saszetka zawiera 100 mg sapropteryny dichlorowodorku (sapropterin dihydrochloride) co odpowiada 77 mg sapropteryny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda saszetka zawiera 0,3 mmol (11,7 mg) potasu.

Sapropterin Dipharma 500 mg, proszek do sporządzania roztworu doustnego

Każda saszetka zawiera 500 mg sapropteryny dichlorowodorku (sapropterin dihydrochloride) co odpowiada 384 mg sapropteryny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda saszetka zawiera 1,6 mmol (62,6 mg) potasu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego.

Proszek biały do żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Sapropterin Dipharma wskazany jest w leczeniu hiperfenyloalaninemii (ang. HPA, hyperphenylalaninaemia) u dorosłych i dzieci w każdym wieku, chorujących na fenyloketonurię (ang. PKU, phenylketonuria), u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia (patrz punkt 4.2).

Sapropterin Dipharma jest również wskazany w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci w każdym wieku z niedoborem tetrahydrobiopteryny (ang. BH4, tetrahydrobiopterin), u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tylko lekarz z doświadczeniem w leczeniu PKU i niedoboru BH4 może prowadzić leczenie sapropteryny dichlorowodorkiem.

W celu zapewnienia odpowiedniej kontroli stężenia fenyloalaniny we krwi oraz zapewnienia równowagi żywieniowej w trakcie przyjmowania tego produktu leczniczego należy przestrzegać diety ubogiej w fenyloalaninę oraz kontrolować przyjmowanie produktów białkowych.

HPA spowodowana PKU lub niedoborem BH4 jest schorzeniem przewlekłym, jeżeli stwierdzona zostanie odpowiedź na leczenie, dlatego wskazane jest długotrwałe stosowanie sapropteryny

dichlorowodoru (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Fenyloketonuria (PKU)

Początkowa dawka sapropteryny dichlorowodoru u dorosłych i dzieci z PKU wynosi 10 mg/kg masy ciała, jeden raz na dobę. Zgodnie z oceną lekarską, stosowana dawka najczęściej mieści się w przedziale między 5 mg a 20 mg/kg masy ciała na dobę, umożliwiając osiągnięcie i utrzymanie odpowiednich stężeń fenyloalaniny we krwi.

Niedobór tetrahydrobiopteryny (BH4)

Początkowa dawka sapropteryny dichlorowodoru u pacjentów dorosłych i dzieci z niedoborem BH4 wynosi 2 mg do 5 mg/kg masy ciała, całkowita dawka dobową. Dawkę można zwiększać do całkowitej dawki dobowej 20 mg/kg masy ciała na dobę.

W przypadku pacjentów o masie ciała powyżej 20 kg należy zaokrąglić dawkę dobową wyliczoną na podstawie masy ciała do najbliższej wielokrotności 100 mg.

Dostosowanie dawki

Leczenie sapropteryną może zmniejszyć stężenie fenyloalaniny we krwi poniżej pożądanego poziomu terapeutycznego. Aby uzyskać i utrzymać stężenie fenyloalaniny we krwi mieszczące się w pożądanym zakresie terapeutycznym, konieczne może być dostosowanie dawki sapropteryny dichlorowodoru lub zmiana podaży fenyloalaniny w diecie.

Należy oznaczać stężenie fenyloalaniny i tyrozyny we krwi, szczególnie u dzieci i młodzieży, po upływie tygodnia do dwóch tygodni po każdej zmianie dawkowania, a później często monitorować pod nadzorem lekarza prowadzącego.

W razie stwierdzenia nieodpowiedniej kontroli stężenia fenyloalaniny we krwi podczas stosowania sapropteryny dichlorowodoru, przed rozważeniem zmiany dawki sapropteryny należy sprawdzić, czy pacjent przestrzega schematu leczenia i diety.

Leczenie można przerywać wyłącznie pod nadzorem lekarza. Może być wymagane częstsze monitorowanie, jako że stężenie fenyloalaniny we krwi może wzrosnąć. Może też być konieczna zmiana diety, aby utrzymać stężenie fenyloalaniny we krwi mieszczące się w pożądanym zakresie terapeutycznym.

Ocena reakcji na leczenie

Podstawowe znaczenie ma rozpoczęcie leczenia tak wcześnie jak to tylko możliwe, w celu uniknięcia występowania nieodwracalnych objawów klinicznych, spowodowanych zaburzeniami neurologicznymi u dzieci oraz zaburzeń poznawczych i innych zaburzeń psychiatrycznych u pacjentów dorosłych, wywołanych utrzymującymi się zwiększonymi stężeniami fenyloalaniny we krwi.

Reakcja na niniejszy produkt leczniczy określana jest na podstawie stopnia zmniejszenia stężenia fenyloalaniny we krwi. Stężenie fenyloalaniny należy oznaczyć przed podaniem sapropteryny dichlorowodoru i po upływie 1 tygodnia jego stosowania w zalecanej dawce początkowej. Jeżeli zostanie stwierdzone niezadowolające tempo zmniejszania stężenia fenyloalaniny we krwi, wówczas dawkę produktu leczniczego można zwiększać w odstępach tygodniowych do 20 mg/kg masy ciała na dobę, prowadząc cotygodniową kontrolę stężenia fenyloalaniny we krwi przez jeden miesiąc. W tym czasie podaż fenyloalaniny w diecie powinna być utrzymywana na stałym poziomie.

Zadowolającą reakcją na leczenie określa się, jako ≥ 30 procentowe zmniejszenie stężenia fenyloalaniny we krwi lub osiągnięcie terapeutycznego stężenia fenyloalaniny we krwi, określonego indywidualnie dla poszczególnego pacjenta przez lekarza prowadzącego leczenie. Pacjenci, u których nie uda się osiągnąć tak określonej reakcji na leczenie podczas zalecanego jednego miesiąca okresu testowego, powinni zostać uznani za niereagujących na leczenie i tacy pacjenci nie powinni być

leczeni sapropteryny dichlorowodorkiem i należy zaprzestać jego podawania.

Jeżeli potwierdzona zostanie dobra reakcja na leczenie tym produktem leczniczym, wówczas dawkę można dostosowywać indywidualnie w przedziale od 5 mg do 20 mg/kg masy ciała na dobę, odpowiednio do stopnia reakcji na zastosowane leczenie.

Zaleca się przeprowadzanie oceny stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi w pierwszym lub drugim tygodniu po każdej zmianie dawkowania, i następnie częstą kontrolę po zmianie dawki pod kierunkiem lekarza prowadzącego. Pacjenci leczeni sapropteryny dichlorowodorkiem muszą stale przestrzegać ścisłej diety, ubogiej w fenyloalaninę i podlegać regularnej kontroli klinicznej (jak kontrola stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi, podaży składników odżywczych i ocena rozwoju psychomotorycznego).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sapropteryny dichlorowodorku u pacjentów w wieku ponad 65 lat. Należy zachować ostrożność przepisując ten produkt pacjentom w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sapropteryny dichlorowodorkiem u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek. Należy zachować ostrożność przepisując ten produkt pacjentom z takimi zaburzeniami.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie jest takie samo u dorosłych, dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne, po rozpuszczeniu.

Aby zwiększyć stopień wchłaniania, produkt Sapropterin Dipharma należy podawać razem z posiłkiem.

W przypadku pacjentów z PKU, produkt leczniczy Sapropterin Dipharma należy podawać w pojedynczej dawce dobowej i każdego dnia o takiej samej porze, najlepiej w godzinach porannych.

W przypadku pacjentów z niedoborem BH₄, całkowitą dawkę dobową należy podzielić na 2 lub 3 podania rozłożone w ciągu doby.

Roztwór należy wypić w ciągu 30 minut od rozpoczęcia rozpuszczania. Niezużyty roztwór należy wyrzucić po podaniu.

Pacjenci o masie ciała powyżej 20 kg

Zawartość saszetki należy wsypać do 120-240 mL wody i mieszać do rozpuszczenia.

Dzieci o masie ciała do 20 kg (stosować tylko saszetkę/saszetki z proszkiem 100 mg)

Urządzenia pomiarowe niezbędne do dawkowania u dzieci o masie ciała do 20 kg (tj. miarka z podziałką 20 mL, 40 mL, 60 mL i 80 mL; strzykawki doustne o pojemności 10 mL i 20 mL z podziałką co 1 mL) nie są zawarte w opakowaniu produktu leczniczego Sapropterin Dipharma. Urządzenia te są dostarczane do ośrodków wyspecjalizowanych w leczeniu wrodzonych wad metabolizmu u dzieci i młodzieży, gdzie są przekazywane opiekunom pacjentów.

Należy rozpuścić odpowiednią liczbę saszetek 100 mg w takiej ilości wody, jak przedstawiają tabele 1-4, zależnie od całkowitej przepisanej dawki dobowej.

Jeżeli konieczne jest podanie tylko części uzyskanego roztworu, należy zastosować strzykawkę doustną, aby pobrać roztwór w ilości przeznaczonej do podania. Można go następnie przelać do innego naczynia, z którego będzie podawany. Małym dzieciom można podawać roztwór strzykawką doustną. W celu podania ilości ≤ 10 mL należy zastosować strzykawkę doustną o pojemności 10 mL, a w celu podania ilości >10 mL – strzykawkę doustną o pojemności 20 mL.

Tabela 1: Dawkowanie u dzieci o masie ciała do 20 kg w dawce 2 mg/kg na dobę

Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg/dobę)	Liczba saszetek przeznaczonych do rozpuszczenia (wyłącznie moc 100 mg)	Objętość roztworu po rozpuszczeniu (mL)	Objętość roztworu przeznaczona do podania (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

*Odzwierciedla objętość całkowitej dawki dobowej.

Wyrzucić nieużyty roztwór w ciągu 30 minut po rozpuszczeniu zawartości saszetki.

Tabela 2: Dawkowanie u dzieci o masie ciała do 20 kg w dawce 5 mg/kg na dobę

Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg/dobę)	Liczba saszetek przeznaczonych do rozpuszczenia (wyłącznie moc 100 mg)	Objętość roztworu po rozpuszczeniu (mL)	Objętość roztworu przeznaczona do podania (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

*Odzwierciedla objętość całkowitej dawki dobowej.

Wyrzucić nieużyty roztwór w ciągu 30 minut po rozpuszczeniu zawartości saszetki.

Tabela 3: Dawkowanie u dzieci o masie ciała do 20 kg w dawce 10 mg/kg na dobę

Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg/dobę)	Liczba saszetek przeznaczonych do rozpuszczenia (wyłącznie moc 100 mg)	Objętość roztworu po rozpuszczeniu (mL)	Objętość roztworu przeznaczona do podania (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

*Odzwierciedla objętość całkowitej dawki dobowej.

Wyrzucić nieużyty roztwór w ciągu 30 minut po rozpuszczeniu zawartości saszetki.

Tabela 4: Dawkowanie u dzieci o masie ciała do 20 kg w dawce 20 mg/kg na dobę

Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg/dobę)	Liczba saszetek przeznaczonych do rozpuszczenia (wyłącznie moc 100 mg)	Objętość roztworu po rozpuszczeniu (mL)	Objętość roztworu przeznaczona do podania (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

*Odzwierziedla objętość całkowitej dawki dobowej.

Wyrzucić nieużyty roztwór w ciągu 30 minut po rozpuszczeniu zawartości saszetki.

W celu oczyszczenia należy zdjąć tłok z cylindra strzykawki doustnej. Obydwie części strzykawki doustnej oraz miarkę należy umyć ciepłą wodą i wysuszyć na powietrzu. Gdy strzykawka doustna jest już sucha, należy włożyć tłok z powrotem do cylindra. Strzykawkę doustną i miarkę należy przechować do następnego użycia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podaż w diecie

Pacjenci leczeni sapropteryny dichlorowodorkiem muszą stale przestrzegać ścisłej diety, ubogiej w fenyloalaninę i podlegać regularnej kontroli stanu klinicznego (jak kontrola stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi, podaży składników odżywczych i ocena rozwoju psychomotorycznego).

Małe stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi

Utrzymujące się lub nawracające zaburzenia na poziomie szlaków metabolicznych fenyloalaniny-tyrozyny-dihydroksy-L-fenyloalaniny (DOPA) mogą prowadzić do zaburzenia syntezy białek organizmu oraz zmniejszonego wytwarzania neuroprzekaźników. Przedłużająca się ekspozycja na zmniejszone stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi w okresie niemowlęcym związana była z zaburzeniami rozwoju neurologicznego dzieci. Aby zapewnić odpowiednią kontrolę stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi oraz prawidłową równowagę żywieniową, konieczne jest bezwzględne przestrzeganie diety ubogiej w fenyloalaninę oraz kontrolowanie całkowitej podaży białek w trakcie leczenia sapropteryny dichlorowodorkiem.

Zaburzenia zdrowia

W przypadku wystąpienia innych chorób należy skonsultować się z lekarzem, gdyż może dojść do zwiększenia stężenia fenyloalaniny we krwi.

Napady drgawkowe

Należy zachować ostrożność przepisując sapropteryny dichlorowodorek pacjentom leczonym lewodopą. Podczas jednoczesnego podawania lewodopy i sapropteryny u pacjentów z niedoborem BH4 obserwowano przypadki napadów drgawkowych, nasilone napady drgawkowe, zwiększoną pobudliwość i drażliwość (patrz punkt 4.5).

Przerwanie leczenia

Po przerwaniu leczenia może dojść do reakcji z odbicia polegającej na zwiększeniu stężenia fenyloalaniny we krwi powyżej wartości odnotowanych przed rozpoczęciem leczenia.

Zawartość potasu

Sapropterin Dipharma 100 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego

Produkt leczniczy zawiera 0,3 mmol (11,7 mg) potasu na saszetkę, co należy wziąć pod uwagę u

pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

Sapropterin Dipharma 500 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego

Produkt leczniczy zawiera 1,6 mmol (62,6 mg) potasu na saszetkę, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pomimo że równoczesne podawanie inhibitorów reduktazy difolianowej (np. metotreksatu, trymetoprimu) nie było dotychczas badane, produkty z tej grupy mogą wpływać na metabolizm BH4. Zaleca się szczególną ostrożność podczas stosowania tych produktów leczniczych równocześnie z sapropteryny dichlorowodorkiem.

BH4 jest kofaktorem syntetazy tlenu azotu. Zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas równoczesnego stosowania sapropteryny dichlorowodorku z innymi produktami leczniczymi, powodującymi rozszerzenie naczyń krwionośnych, również tymi, które stosowane są miejscowo, poprzez wpływ na metabolizm lub działanie tlenu azotu (ang. NO, nitric oxide), w tym klasyczne nitraty, (np. triazotan gliceryny (ang. GTN, glyceryl trinitrate), diazotan izosorbidu (ang. ISDN, isosorbide dinitrate), nitroprusydek sodu (ang. SNP, sodium nitroprusside), molsydomina), inhibitory fosfodiesterazy-5 (ang. PDE-5, phosphodiesterase type) i minoksydyl.

Należy zachować szczególną ostrożność zalecając sapropteryny dichlorowodorek pacjentom leczonym preparatami lewodopy. Podczas jednoczesnego podawania preparatów lewodopy i sapropteryny u pacjentów z niedoborem BH4 obserwowano przypadki napadów drgawkowych, nasilone napady drgawkowe, zwiększoną pobudliwość i drażliwość.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania sapropteryny dichlorowodorku u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu i rozwój w okresie poporodowym.

Dostępne dane związane z chorobą dotyczącą ryzyka dla matek i (lub) zarodków oraz płodów uzyskane w wielośrodkowym badaniu fenylketonurii matczynej (ang. *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) obejmującym umiarkowaną liczbę ciąż i żywych noworodków (300-1000) z udziałem kobiet z PKU wykazały, że niekontrolowane stężenie feniloalaniny powyżej 600 µmol/L wiąże się z bardzo dużą częstością występowania nieprawidłowości neurologicznych, kardiologicznych i dotyczących wzrostu oraz dysmorfii twarzy.

W związku z powyższym stężenie feniloalaniny we krwi matki musi być ściśle kontrolowane przed ciążą i w czasie ciąży. Brak dokładnej kontroli stężenia feniloalaniny we krwi matki przed zajściem w ciążę oraz w trakcie ciąży może spowodować szkodliwe skutki zarówno u matki, jak i u płodu. Leczeniem pierwszego rzutu w tej grupie pacjentów jest prowadzona pod nadzorem lekarskim ścisła dieta z ograniczeniem podaży feniloalaniny, przed ciążą i w czasie ciąży.

Należy rozważyć stosowanie sapropteryny dichlorowodorku wyłącznie wówczas, jeżeli przestrzeganie ścisłego reżimu dietetycznego nie prowadzi do wymaganego zmniejszenia stężenia feniloalaniny we krwi. Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt ciężarnym kobietom.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sapropteryna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Sapropteryny dichlorowodorek nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano wpływu saproteryiny na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sapropterin Dipharma nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane wystąpiły w przybliżeniu u około 35% z 579 pacjentów w wieku 4 lat i powyżej, u których stosowano leczenie dichlorowodorkiem saproteryiny (od 5 do 20 mg/kg masy ciała na dobę) w badaniach klinicznych saproteryiny dichlorowodorku. Najczęściej opisywanymi reakcjami niepożądanymi są bóle głowy i wodnisty nieżyt nosa.

W innym badaniu klinicznym, u około 30% z 27 dzieci w wieku poniżej 4 lat, u których stosowano leczenie dichlorowodorkiem saproteryiny (10 mg/kg lub 20 mg/kg masy ciała na dobę) wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej opisywanymi reakcjami niepożądanymi są „zmniejszony poziom aminokwasów” (hipofenyloalaninemia), wymioty i nieżyt nosa.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W głównych badaniach klinicznych saproteryiny oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano poniższe reakcje niepożądane.

Częstości występowania zdefiniowano następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcje niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości (w tym ciężkie reakcje alergiczne) i wysypka

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hipofenyloalaninemia

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często: wodnisty nieżyt nosa

Często: ból gardła i krtani, niedrożność nosa, kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty, ból brzucha, niestrawność, nudności

Częstość nieznana: zapalenie żołądka, zapalenie przełyku

Dzieci i młodzież

Częstość, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci były zasadniczo podobne do występujących u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Po podaniu dawki dichlorowodoru sapropteryny, większej niż zalecana dawka maksymalna równa 20 mg/kg masy ciała/dobę opisywano bóle głowy i zawroty głowy. Leczenie przedawkowania powinno być objawowe. Skrócenie odstępu QT (-8,32 ms) obserwowano w badaniu z pojedynczą dawką większą niż dawka terapeutyczna 100 mg/kg (5 razy większa od maksymalnej zalecanej dawki); należy to uwzględnić w przypadku leczenia pacjentów z istniejącym wcześniej skróceniem odstępu QT (np. pacjentom z wrodzonym zespołem krótkiego odstępu QT).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu, różne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu, kod ATC: A16AX07

Mechanizm działania

Hiperfenyloalaninemię (ang. HPA) rozpoznaje się na podstawie nieprawidłowo zwiększonego stężenia fenyloalaniny we krwi i najczęściej spowodowana jest obecnością autosomalnych, recesywnych mutacji w obrębie genów odpowiedzialnych za kodowanie enzymu hydroksylazy fenyloalaniny (w przypadku fenyloketonurii, PKU) lub genów kodujących enzymy, biorące udział w biosyntezie lub regeneracji 6R-tetrahydrobiopteryny (6R-BH4) (w przypadku niedoboru BH4). Niedobór BH4 należy do grupy zaburzeń, których przyczyną są mutacje lub delecje w obrębie genów odpowiedzialnych za kodowanie od jednego do pięciu enzymów, biorących udział w biosyntezie lub odtwarzaniu BH4. W obydwu przypadkach dochodzi do sytuacji, w której fenyloalanina nie jest skutecznie metabolizowana do aminokwasu tyrozyny, co prowadzi do zwiększenia stężenia fenyloalaniny we krwi.

Sapropteryna jest syntetyczną wersją, odpowiadającą naturalnie występującej 6R-BH4, która jest kofaktorem enzymu hydroksylazy fenyloalaniny oraz aminokwasów tyrozyny i tryptofanu.

Celem w jakim podawany jest sapropteryny dichlorowodorek u pacjentów z reagującą na leczenie BH4 PKU, jest poprawienie aktywności nieprawidłowej hydroksylazy fenyloalaniny i przez to zwiększenie lub przywrócenie oksydacyjnych przemian metabolicznych fenyloalaniny, na wystarczającym poziomie, umożliwiającym zmniejszenie lub utrzymywanie stężenia fenyloalaniny we krwi, zapobieganie lub zmniejszanie dalszej kumulacji fenyloalaniny oraz zwiększanie tolerancji na podaż fenyloalaniny, zawartej w stosowanej diecie. U pacjentów z niedoborem BH4 sapropteryny dichlorowodorek stosuje się w celu uzupełnienia zbyt małego stężenia BH4 we krwi, prowadząc do przywrócenia aktywności hydroksylazy fenyloalaniny.

Skuteczność kliniczna

III faza programu klinicznego, oceniającego stosowanie sapropteryny, obejmowała 2 randomizowane, kontrolowane placebo badania, przeprowadzone u pacjentów z PKU. Wyniki tych badań wykazały skuteczność sapropteryny w zmniejszaniu stężenia fenyloalaniny we krwi i poprawie tolerancji na fenyloalaninę, pochodzącą ze stosowanej diety.

U 88 pacjentów ze słabo kontrolowaną PKU, u których w badaniach skriningowych potwierdzono zwiększone stężenie fenyloalaniny we krwi, zastosowanie dichlorowodoru sapropteryny w dawce 10 mg/kg/dobę w sposób znaczący prowadziło do zmniejszenia stężenia fenyloalaniny, w porównaniu do grupy placebo. Stężenie fenyloalaniny we krwi w momencie rozpoczęcia badania było zbliżone zarówno w grupie, gdzie stosowano sapropterynę i w grupie placebo, ze średnią wartością stężenia fenyloalaniny we krwi w momencie rozpoczęcia badania (\pm SD) równym 843 ± 300 $\mu\text{mol/L}$ i 888 ± 323 $\mu\text{mol/L}$, odpowiednio dla w/w grup. Średnia wartość zmniejszenia stężenia fenyloalaniny we krwi \pm SD pod koniec 6 tygodnia badania wynosiła 236 ± 257 $\mu\text{mol/L}$ w grupie leczonej dichlorowodoru sapropteryny ($n = 41$) w porównaniu do wzrostu rzędu $2,9 \pm 240$ $\mu\text{mol/L}$ w grupie placebo ($n = 47$), ($p < 0,001$). W przypadku pacjentów ze stężeniem fenyloalaniny w momencie rozpoczęcia badania ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$, z grupy którą następnie leczono sapropteryną, u 41,9% (13/31) i u 13,2% (5/38) z grupy placebo stwierdzono stężenie fenyloalaniny < 600 $\mu\text{mol/L}$ pod koniec 6 tygodnia badania ($p = 0,012$).

W osobnym, trwającym 10 tygodni, kontrolowanym placebo badaniu, 45 pacjentów chorujących na PKU ze stężeniem fenyloalaniny, kontrolowanym za pomocą stałego przestrzegania restrykcyjnej diety, ograniczającej podaż fenyloalaniny (stężenie fenyloalaniny we krwi ≤ 480 $\mu\text{mol/L}$ w momencie włączenia do badania) podzielono w sposób randomizowany, w proporcji 3:1 do grupy leczonej dichlorowodoru sapropteryny w dawce 20 mg/kg masy ciała na dobę ($n = 33$) lub grupy placebo ($n = 12$). Po upływie 3 tygodni stosowania dichlorowodoru sapropteryny w dawce 20 mg/kg masy ciała na dobę stwierdzano wyraźne zmniejszenie stężenia fenyloalaniny we krwi; średnia wartość spadku stężenia fenyloalaniny we krwi w tej grupie pacjentów, w porównaniu z wartościami średnimi w momencie rozpoczęcia badania \pm SD, wynosiła 149 ± 134 $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$). Po upływie 3 tygodni, pacjenci zarówno z grupy sapropteryny i z grupy placebo kontynuowali przestrzeganie restrykcyjnej diety z ograniczoną podażą fenyloalaniny, a podaż fenyloalaniny w diecie była odpowiednio zwiększana lub zmniejszana z zastosowaniem standaryzowanych suplementów fenyloalaniny, w celu utrzymywania stężenia fenyloalaniny we krwi na poziomie < 360 $\mu\text{mol/L}$. Stwierdzano znaczące różnice w tolerancji na fenyloalaninę, dostarczaną w diecie w grupie pacjentów, leczonych sapropteryną, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Średnia wartość poprawy tolerancji na przyjmowaną w diecie fenyloalaninę \pm SD wynosiła $17,5 \pm 13,3$ mg/kg/dobę w przypadku pacjentów z grupy, w której stosowano dichlorowodorek sapropteryny 20 mg/kg mc./dobę, w porównaniu do $3,3 \pm 5,3$ mg/kg masy ciała na dobę w przypadku pacjentów z grupy placebo ($p = 0,006$). Średnia wartość \pm SD tolerancji fenyloalaniny, dostarczanej w diecie w przypadku pacjentów z grupy otrzymującej sapropterynę wynosiła $38,4 \pm 21,6$ mg/kg/dobę podczas przyjmowania dichlorowodoru sapropteryny w dawce 20 mg/kg masy ciała na dobę w porównaniu do $15,7 \pm 7,2$ mg/kg masy ciała na dobę przed rozpoczęciem leczenia.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i farmakokinetykę populacyjną sapropteryny oceniano u dzieci w wieku < 7 lat w dwóch badaniach prowadzonych metodą otwartej próby.

Pierwszym badaniem było wielośrodkowe, prowadzone metodą otwartej próby, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z udziałem dzieci w wieku < 4 lat z potwierdzonym rozpoznaniem PKU. Przydzielono losowo 56 dzieci z PKU w wieku < 4 lat w proporcji 1:1 do grupy otrzymującej sapropterynę w dawce 10 mg/kg masy ciała na dobę w połączeniu z dietą z ograniczoną podażą fenyloalaniny ($n=27$) lub do grupy otrzymującej tylko dietę z ograniczoną podażą fenyloalaniny ($n=29$) w 26-tygodniowym badaniu.

Planowano, aby stężenie fenyloalaniny we krwi utrzymywało się u wszystkich pacjentów w zakresie 120-360 $\mu\text{mol/L}$ (zdefiniowanym jako ≥ 120 do < 360 $\mu\text{mol/L}$), w wyniku monitorowania podaży w diecie podczas 26-tygodniowego badania. Jeśli po upływie około 4 tygodni tolerancja pacjenta na fenyloalaninę nie zwiększyła się o $> 20\%$ w stosunku do wartości w momencie rozpoczęcia badania, zwiększono dawkę sapropteryny do 20 mg/kg masy ciała na dobę.

Wyniki tego badania wykazały, że codzienne przyjmowanie sapropteryny w dawce 10 lub 20 mg/kg masy ciała na dobę w połączeniu z restrykcyjną dietą z ograniczoną podażą fenyloalaniny

doprowadziły do statystycznie istotnej poprawy tolerancji na fenyloalaninę pochodzącą ze stosowanej diety w porównaniu z samym przestrzeganiem restrykcyjnej diety z ograniczoną podażą fenyloalaniny przy utrzymaniu stężenia fenyloalaniny we krwi w zakresie docelowym (≥ 120 do < 360 $\mu\text{mol/L}$). Skorygowana średnia wartość tolerancji na fenyloalaninę pochodzącą ze stosowanej diety w grupie otrzymującej sapropterynę w połączeniu z restrykcyjną dietą z ograniczoną podażą fenyloalaniny wynosiła 80,6 mg/kg masy ciała na dobę i była statystycznie istotnie większa ($p < 0,001$) niż skorygowana średnia wartość tolerancji na fenyloalaninę pochodzącą ze stosowanej diety w grupie jedynie przestrzegającej restrykcyjnej diety z ograniczoną podażą fenyloalaniny (50,1 mg/kg masy ciała na dobę). W okresie rozszerzenia badania klinicznego wartość tolerancji na fenyloalaninę pochodzącą ze stosowanej diety u pacjentów leczonych sapropteryną w połączeniu z restrykcyjną dietą z ograniczoną podażą fenyloalaniny utrzymała się, co wykazało utrzymujące się korzyści dla pacjentów przez 3,5 roku.

Drugim badaniem było wielośrodkowe badanie prowadzone metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej, opracowane w celu oceny bezpieczeństwa i wpływu na zachowanie funkcji neuropoznawczych sapropteryny w dawce 20 mg/kg masy ciała na dobę w skojarzeniu z dietą z ograniczoną podażą fenyloalaniny u dzieci z PKU w wieku poniżej 7 lat w momencie włączenia do badania. Część 1 badania (4 tygodnie) miała na celu ocenę odpowiedzi pacjentów na sapropterynę; w części 2 badania (do 7 lat kontroli) oceniano funkcje neuropoznawcze przy użyciu odpowiednich do wieku środków oraz monitorowano długoterminowe bezpieczeństwo u pacjentów reagujących na sapropterynę. Pacjenci z wcześniej istniejącym uszkodzeniem funkcji neuropoznawczych (IQ < 80) zostali wykluczeni z badania. Do części 1 badania włączono dziewięćdziesięciu trzech pacjentów, a do części 2 włączono 65 pacjentów, spośród których 49 (75%) zakończyło badanie, z czego dla 27 (42%) pacjentów uzyskano dane dotyczące ilorazu inteligencji w skali pełnej (ang. Full Scale IQ, FSIQ) w roku 7.

Średnie wskaźniki kontroli dietetycznej utrzymywały się między 133 $\mu\text{mol/L}$ i 375 $\mu\text{mol/L}$ fenyloalaniny we krwi we wszystkich grupach wiekowych we wszystkich punktach czasowych. W punkcie początkowym średnia punktacja Bayley-III (102, SD=9,1, n=27), punktacja WPPSI-III (101, SD=11, n=34) i punktacja WISC-IV (113, SD=9,8, n=4) mieściły się w średnim zakresie dla populacji normalatywnej.

Wśród 62 pacjentów z co najmniej dwiema ocenami FSIQ dolna granica 95% przedziału ufności średniej zmiany w średnim okresie 2-letnim wynosiła -1,6 punkta, w granicach oczekiwanej klinicznie zmienności ± 5 punktów. W następstwie długotrwałego stosowania sapropteryny u dzieci w wieku poniżej 7 lat nie stwierdzono dodatkowych działań niepożądanych.

Przeprowadzono ograniczoną liczbę badań w grupie pacjentów poniżej 4 lat z niedoborem BH₄, w której stosowano inne preparaty tej samej substancji czynnej (sapropteryna) lub inne niezarejestrowane preparaty BH₄.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Sapropteryna jest szybko wchłaniana, bezpośrednio po doustnym zastosowaniu rozpuszczonej tabletki, a największe stężenie we krwi (C_{max}) osiągane jest w ciągu od 3 do 4 godzin po przyjęciu leku na czczo. Na tempo oraz stopień wchłaniania sapropteryny wpływa spożywanie pokarmów. Wchłanianie sapropteryny jest większe po spożyciu posiłków wysokokalorycznych i o dużej zawartości tłuszczów, w porównaniu do przyjęcia leku na czczo, co prowadzi średnio do większego o około 40–85% maksymalnego stężenia we krwi, po upływie od 4 do 5 godzin od przyjęcia leku.

Całkowita dostępność biologiczna u ludzi po zastosowaniu doustnym nie jest znana.

Dystrybucja

W przeprowadzonych badaniach nieklinicznych, sapropteryna była dystrybuowana w głównej mierze

do nerek, nadnerczy i wątroby, co oceniano na podstawie oznaczenia stężenia biopteryny i jej formy zredukowanej. U szczurów, na podstawie wykonywanych następnie dożylnych wlewnożylnych znakowanej radioizotopami sapropteryny wykazano pewien stopień radioaktywności u płodów. Przenikanie biopteryny do mleka wykazano u szczurów po podaniu dożylnym. Nie wykazano zwiększenia stężenia biopteryny ani w obrębie płodów, ani w mleku u szczurów po podaniu doustnym dichlorowodoru sapropteryny w dawce 10 mg/kg.

Metabolizm

Dichlorowodorek sapropteryny metabolizowany jest w głównej mierze w wątrobie do dihydrobiopteryny i biopteryny. Dichlorowodorek sapropteryny jest syntetycznym odpowiednikiem naturalnie występującego 6R-BH₄, dlatego z dużym prawdopodobieństwem można założyć, że podlega on takim samym procesom metabolicznym, w tym regeneracji, jak w przypadku 6R-BH₄.

Eliminacja

Po dożylnym podaniu u szczurów, dichlorowodorek sapropteryny wydalany jest głównie z moczem. Po podaniu doustnym, głównie wydalany jest z kałem, lecz niewielka ilość wydalana jest przez nerki z moczem.

Farmakokinetyka populacyjna

Analiza farmakokinetyki populacyjnej z zastosowaniem sapropteryny u pacjentów w wieku od urodzenia do 49 lat wykazała, że masa ciała jest jedyną zmienną towarzyszącą, która istotnie wpływa na klirens lub objętość dystrybucji.

Interakcje leków

Badania w warunkach *in vitro*

W warunkach *in vitro*, sapropteryna nie hamowała CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4/5 ani nie indukowała CYP1A2, 2B6 lub 3A4/5.

Na podstawie badania w warunkach *in vitro* stwierdzono, że dichlorowodorek sapropteryny w dawkach terapeutycznych może hamować p-glikoproteinę (P-gp) i białko oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP) w jelitach. W celu hamowania BCRP konieczne jest większe stężenie sapropteryny w jelitach niż w celu hamowania P-gp, ponieważ działanie hamujące w jelitach w przypadku BCRP (IC₅₀=267 μM) jest mniejsze niż w przypadku P-gp (IC₅₀=158 μM).

Badania w warunkach *in vivo*

U zdrowych uczestników podawanie pojedynczej dawki sapropteryny w maksymalnej dawce terapeutycznej wynoszącej 20 mg/kg masy ciała nie miało wpływu na farmakokinetykę podawanej równocześnie pojedynczej dawki digoksyny (substratu dla P-gp). Na podstawie badań w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* stwierdzono, że jest mało prawdopodobne, aby równoczesne podawanie sapropteryny zwiększało narażenie układowe na leki, które są substratami dla BCRP.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa (odnośnie ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego, układu krążenia i układu moczowo-płciowego) oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów obserwowano zwiększenie częstości występowania odmiennej morfologii preparatów nerek w obrazie mikroskopowym (obecność granulocytów zasadochłonnych w okolicy cewek zbiorczych), po podaniu doustnym dwuwodnego chlorowodoru sapropteryny po ekspozycji na dawki

maksymalne lub nieznacznie większe niż maksymalne, dopuszczone do stosowania u ludzi.

Sapropteryna charakteryzuje się łagodnym działaniem mutagennym w komórkach bakterii oraz prowadzi do zwiększenia częstości aberracji chromosomowych w komórkach płuc i jajników chomika chińskiego. Jednakże w badaniach w warunkach *in vitro* na ludzkich limfocytach, nie wykazano genotoksyczności sapropteryny, jak również nie stwierdzono tego działania w badaniach w warunkach *in vivo* w testach mikrojąderkowych u myszy.

Nie obserwowano właściwości rakotwórczych w badaniu, oceniającym podawanie leku w formie doustnej myszom w dobowej dawce do 250 mg/kg/dobę (dawka większa o 12,5 do 50 razy od dawki terapeutycznej u ludzi).

Obserwowano występowanie wymiotów zarówno w trakcie badań, oceniających bezpieczeństwo farmakologiczne oraz w badaniach, oceniających toksyczność dawki po wielokrotnym podaniu. Uważa się, że występowanie wymiotów wynika z pH roztworu sapropteryny.

Nie wykazano jakiegokolwiek wyraźnego działania teratogennego u szczurów i u królików w dawkach w przybliżeniu trzykrotnie i dziesięciokrotnie większych od zalecanej dawki maksymalnej stosowanej u ludzi, obliczanej z uwzględnieniem powierzchni ciała.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Potasu cytrynian (E332)
Sukraloza (E955)
Kwas askorbowy (E300)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetka z laminatu z politereftalanu etylenu, aluminium i polietylenu, zgrzewana z czterech stron. Wewnętrzne nacięcie ułatwiające otwieranie znajduje się w rogu saszetki.

Każde pudełko zawiera 30 saszetek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przygotowanie do stosowania

Po rozpuszczeniu proszku Sapropterin Dipharma do sporządzania roztworu doustnego roztwór powinien być klarowny, bezbarwny do żółtego. Instrukcja użycia, patrz punkt 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16/02/2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO I OZNAKOWANIE BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sapropterin Dipharma 100 mg, tabletki do sporządzania roztworu doustnego
sapropterin dihydrochloride

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki do sporządzania roztworu doustnego zawiera 100 mg sapropteryny dichlorowodoru co odpowiada 77 mg sapropteryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki do sporządzania roztworu doustnego

30 tabletek do sporządzania roztworu doustnego
120 tabletek do sporządzania roztworu doustnego

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne, po uprzednim rozpuszczeniu.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DOOBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

[Wylącznie opakowanie kartonowe]
Sapropterin Dipharma 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

[Wylącznie opakowanie kartonowe]
Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

[Wylącznie opakowanie kartonowe]
PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO 100 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sapropterin Dipharma 100 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego
sapropterin dihydrochloride

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszетка zawiera 100 mg sapropteryny dichlorowodoru co odpowiada 77 mg sapropteryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Ten lek zawiera potas. **Dokładniejsze informacje podane są w ulotce.**

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek do sporządzania roztworu doustnego
30 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne, rozpuścić przed użyciem.

Saszетки jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI**

WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DOOBROTU

EU/1/21/1620/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Sapropterin Dipharma 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA 100 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Sapropterin Dipharma 100 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego
sapropterin dihydrochloride

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie doustne

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO 500 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sapropterin Dipharma 500 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego

sapropterin dihydrochloride

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 500 mg sapropteryny dichlorowodoru co odpowiada 384 mg sapropteryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Ten lek zawiera potas. Dokładniejsze informacje podane są w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek do sporządzania roztworu doustnego
30 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne, rozpuścić przed użyciem.

Saszetki jednorazowego użytku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI**

WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DOOBROTU

EU/1/21/1620/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Sapropterin Dipharma 500 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNIC**

SASZETKA 500 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Sapropterin Dipharma 500 mg, proszek do sporządzania roztworu doustnego

sapropterin dihydrochloride

2. SPOSÓB PODAWANI

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Sapropterin Dipharma 100 mg tabletki do sporządzania roztworu doustnego sapropterin dihydrochloride

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sapropterin Dipharma i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sapropterin Dipharma
3. Jak przyjmować lek Sapropterin Dipharma
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sapropterin Dipharma
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sapropterin Dipharma i w jakim celu się go stosuje

Lek Sapropterin Dipharma zawiera substancję czynną sapropterynę, która jest syntetycznym odpowiednikiem występującej w organizmie substancji zwanej tetrahydrobiopteryną (ang. BH4). BH4 jest niezbędna, aby w organizmie z jednego z aminokwasów, zwanego fenyloalaniną, mógł powstać inny aminokwas, zwany tyrozyną.

Lek Sapropterin Dipharma jest stosowany w leczeniu hiperfenyloalaninemii (ang. HPA) lub fenyloketonurii (ang. PKU) u pacjentów w każdym wieku. HPA i PKU powodują nadmierne zwiększenie stężenia fenyloalaniny we krwi, co stanowi potencjalne zagrożenie dla organizmu. Lek Sapropterin Dipharma zmniejsza stężenie tego związku u niektórych pacjentów, reagujących na leczenie BH4 i może umożliwić zwiększenie ilości fenyloalaniny, która może być dostarczana w diecie.

Lek ten stosowany jest również w leczeniu dziedzicznego schorzenia zwanego niedoborem BH4 u pacjentów w każdym wieku, w przebiegu którego organizm nie jest w stanie wytwarzać samodzielnie wystarczającej ilości BH4. Ze względu na bardzo małe stężenie BH4 w organizmie, fenyloalanina nie może być prawidłowo wykorzystywana i jej stężenie może się zwiększać, prowadząc do szkodliwego wpływu na organizm. Zastępując BH4, którego organizm nie jest w stanie wytwarzać, lek Sapropterin Dipharma powoduje złagodzenie nadmiernego zwiększenia stężenia fenyloalaniny we krwi oraz poprawia tolerancję fenyloalaniny zawartej w diecie.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sapropterin Dipharma

Kiedy nie przyjmować leku Sapropterin Dipharma

- Jeśli pacjent ma uczulenie na sapropterynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Sapropterin Dipharma należy omówić to z lekarzem lub

farmaceutą, w szczególności:

- jeżeli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy;
- jeżeli u pacjenta stwierdzono zaburzenia czynności nerek lub wątroby;
- jeżeli pacjent jest chory. Podczas choroby zaleca się konsultację lekarską, ponieważ stężenie fenyloalaniny we krwi może się zwiększyć;
- jeżeli pacjent ma predyspozycje do drgawek.

Podczas leczenia lekiem Sapropterin Dipharma, lekarz zleca badania krwi, oceniające stężenia fenyloalaniny i tyrozyny i jeżeli to konieczne, może zdecydować o zmianie dawkowania leku Sapropterin Dipharma lub stosowanej przez pacjenta diety.

Pacjent powinien kontynuować przestrzeganie diety, zgodnie z zaleceniami lekarza. Pacjent nie może zmieniać stosowanej diety, bez poinformowania o tym lekarza prowadzącego leczenie. Mimo przyjmowania leku Sapropterin Dipharma mogą wystąpić ciężkie zaburzenia neurologiczne, jeśli stężenie fenyloalaniny we krwi nie będzie prawidłowe. Lekarz powinien nadal często monitorować stężenie fenyloalaniny we krwi w trakcie leczenia lekiem Sapropterin Dipharma, **aby upewnić się, że nie jest ono zbyt duże lub małe.**

Lek Sapropterin Dipharma i inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi w przypadku stosowania:

- lewodopy (leku stosowanego w leczeniu choroby Parkinsona),
- leków stosowanych w leczeniu raka (np. metotreksat),
- leków stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych (np. trymetoprym),
- leków powodujących rozszerzenie naczyń krwionośnych [takich jak triazotan gliceryny (ang. GTN), diazotan izosorbidu (ang. ISDN), nitroprusydek sodu (ang. SNP), molsydomina, minoksydyl].

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, lekarz prowadzący udzieli odpowiednich informacji, dotyczących prawidłowego kontrolowania stężenia fenyloalaniny we krwi. Brak dokładnej kontroli stężenia fenyloalaniny we krwi przed zajściem w ciążę oraz w trakcie ciąży, może doprowadzić do szkodliwych następstw dla pacjentki i jej dziecka. Przed ciążą i w trakcie ciąży, lekarz prowadzący będzie monitorować ścisłą dietę z ograniczoną podażą fenyloalaniny.

Jeżeli ściśle przestrzeganie diety nie zmniejsza odpowiednio stężenia fenyloalaniny we krwi, lekarz prowadzący rozważy, czy pacjentka musi przyjmować ten lek.

Nie należy przyjmować tego leku w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wydaje się, żeby lek Sapropterin Dipharma wpływał na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Lek Sapropterin Dipharma zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę, to znaczy zasadniczo jest „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Sapropterin Dipharma

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dawkowanie w fenyloketonurii (ang. PKU)

Zalecana dawka początkowa leku Sapropterin Dipharma u pacjentów z PKU to 10 mg/kg masy ciała. Aby zwiększyć stopień wchłaniania leku, należy przyjmować Sapropterin Dipharma w pojedynczej dawce dobowej z posiłkiem i każdego dnia o takiej samej porze, najlepiej w godzinach porannych. Lekarz prowadzący terapię może dostosować przyjmowaną przez pacjenta dawkę, najczęściej w przedziale między 5 mg a 20 mg/kg masy ciała na dobę, w zależności od aktualnego stanu pacjenta.

Dawkowanie w niedoborze BH4

Zalecana dawka początkowa leku Sapropterin Dipharma u pacjentów z niedoborem BH4 to 2 mg do 5 mg/kg masy ciała. Aby zwiększyć stopień wchłaniania, lek Sapropterin Dipharma należy przyjmować w trakcie posiłku. Należy podzielić całkowitą dawkę dobową na 2 lub 3 dawki przyjmowane w ciągu doby. Lekarz prowadzący leczenie może zwiększyć przyjmowaną przez pacjenta dawkę do 20 mg/kg masy ciała na dobę, w zależności od aktualnego stanu pacjenta.

Poniższa tabelka stanowi przykład, jak wyliczyć właściwą dawkę leku

Masa ciała (w kg)	Liczba tabletek 100 mg (dawka 10 mg/kg)	Liczba tabletek 100 mg (dawka 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Sposób podawania

W przypadku pacjentów z PKU całkowita dawka dobową jest przyjmowana raz na dobę o tej samej porze, najlepiej rano.

W przypadku pacjentów z niedoborem BH4, całkowita dawka dobową jest dzielona na 2 lub 3 dawki w ciągu doby.

Stosowanie u wszystkich pacjentów

Umieścić zalecaną liczbę tabletek w szklance lub filiżance wody w sposób dokładnie opisany poniżej i mieszać do rozpuszczenia.

Może upłynąć kilka minut zanim tabletki rozpuszczą się. Aby skrócić czas rozpuszczania tabletek, można je przedtem rozkruszyć. W roztworze mogą być widoczne drobne cząsteczki, ale nie mają one wpływu na skuteczność leku.

Tak przygotowany roztwór leku Sapropterin Dipharma należy wypić w ciągu od 15 do 20 minut od chwili przygotowania, z posiłkiem.

Stosowanie u pacjentów o masie ciała powyżej 20 kg

Tabletki należy umieścić w szklance lub filiżance (120 mL do 240 mL) wody i mieszać aż do rozpuszczenia.

Stosowanie u dzieci o masie ciała do 20 kg

Dawka leku zależy od masy ciała. Ulega zmianie, gdy dziecko rośnie. Lekarz powiadomi:

- o liczbie tabletek leku Sapropterin Dipharma potrzebnych do uzyskania jednej dawki
- o ilości wody potrzebnej do zamieszania jednej dawki leku Sapropterin Dipharma
- o ilości roztworu, którą należy podać dziecku, aby przyjęło zalecaną dawkę.

Dziecko powinno wypić roztwór z posiłkiem.

Należy podać dziecku zalecaną ilość roztworu w ciągu 15 do 20 minut od rozpuszczenia. Jeśli nie ma możliwości podania dziecku dawki w ciągu 15 do 20 minut od rozpuszczenia tabletek, należy

przygotować nowy roztwór, ponieważ nie należy stosować niewykorzystanego roztworu po upływie 20 minut od jego przygotowania.

Akcesoria niezbędne do przygotowania i podania dziecku dawki leku Sapropterin Dipharma

- Tabletki leku Sapropterin Dipharma w liczbie niezbędnej do uzyskania jednej dawki
- Miarka z oznakowaniem podziałki 20, 40, 60 i 80 mL
- Szklanka lub filiżanka
- Łyżeczka lub inny czysty przyrząd do mieszania
- Strzykawka doustna z podziałką co 1 mL (w celu podania ilości mniejszej lub równej 10 mL - strzykawka o pojemności 10 mL, a w celu podania ilości większej niż 10 mL - strzykawka o pojemności 20 mL)

W przypadku braku takich akcesoriów należy zapytać lekarza o miarkę do rozpuszczania tabletek i strzykawkę doustną o pojemności 10 mL lub 20 mL.

Etapy przygotowania i przyjmowania swojej dawki:

- Umieścić w miarce zalecaną liczbę tabletek. Wlać do miarki ilość wody zgodnie z zaleceniami lekarza (np. lekarz zalecił użyć 20 mL do rozpuszczenia jednej tabletki leku Sapropterin Dipharma). Upewnić się, że ilość płynu odpowiada ilości zalecanej przez lekarza. Mieszać łyżeczką lub innym czystym przyrządem aż do rozpuszczenia tabletek.
- Jeśli lekarz zalecił podać tylko część roztworu, należy umieścić końcówkę strzykawki doustnej w miarce. Powoli ciągnąć za tłok, aby pobrać ilość płynu zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Przebrać cały roztwór znajdujący się w strzykawce doustnej do szklanki lub filiżanki przeznaczonej do podawania leku, powoli naciskając na tłok strzykawki (na przykład jeśli lekarz zalecił rozpuścić dwie tabletki leku Sapropterin Dipharma w 40 mL wody i podać dziecku 30 mL, należy użyć strzykawki doustnej o pojemności 20 mL dwa razy, pobrać 30 mL (np. 20 mL + 10 mL) roztworu i przebrać go do szklanki lub filiżanki przeznaczonej do podawania leku). W celu podania ilości mniejszej lub równej 10 mL, należy zastosować strzykawkę doustną o pojemności 10 mL, a w celu podania ilości większej 10 mL - strzykawkę doustną o pojemności 20 mL.
- Jeśli dziecko jest zbyt małe, aby pić ze szklanki lub filiżanki, można mu podawać roztwór przy użyciu strzykawki doustnej. Pobrać zalecaną ilość roztworu przygotowanego w miarce i umieścić końcówkę strzykawki doustnej w ustach dziecka. Skierować końcówkę strzykawki doustnej od środka w stronę obu policzków. Powoli naciskać na tłok, niewiele go przesuwając w określonym czasie, aż do podania dziecku całego roztworu znajdującego się w strzykawce doustnej.
- Wyrzucić niewykorzystany roztwór. Zdjąć tłok z cylindra strzykawki doustnej. Obydwie części strzykawki doustnej oraz miarkę umyć ciepłą wodą i wysuszyć na powietrzu. Gdy strzykawka doustna jest już sucha, włożyć tłok z powrotem do cylindra. Przechowywać strzykawkę doustną i miarkę do następnego użycia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sapropterin Dipharma

Jeżeli pacjent przyjmie większą niż zalecana dawkę leku Sapropterin Dipharma, mogą wystąpić działania niepożądane, do których należą bóle i zawroty głowy. Jeżeli pacjent przyjmie większą niż zalecana dawkę leku Sapropterin Dipharma, należy niezwłocznie skontaktować się ze swoim lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Sapropterin Dipharma

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Następną dawkę przyjmując o zwykłej porze.

Przerwanie przyjmowania leku Sapropterin Dipharma

Nie należy samodzielnie przerywać przyjmowania leku Sapropterin Dipharma, bez wcześniejszego omówienia z lekarzem prowadzącym leczenie, ponieważ może to doprowadzić do zwiększenia stężenia fenyloalaniny we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Zgłoszono kilka przypadków reakcji alergicznych (takich jak wysypka skórna i ciężkie reakcje). Ich częstość nie jest znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Pojawienie się czerwonych, swędzących, wypukłych miejsc (pokrzywka), wycieku z nosa, szybkiego lub nierównego tętna, obrzęku języka i gardła, kichania, sapania, poważnych trudności w oddychaniu lub zawrotów głowy może oznaczać występowanie ciężkich reakcji alergicznych po przyjęciu leku. W przypadku zauważenia takich objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10)
Bóle głowy i wodnisty nieżyt nosa.

Często występujące działania niepożądane (mogą występować u mniej niż 1 osoby na 10)
Ból gardła, niedrożność nosa lub zatkany nos, kaszel, biegunka, wymioty, ból brzucha, zbyt małe stężenie fenyloalaniny w badaniach krwi, niestrawność oraz uczucie mdłości (nudności) (patrz punkt 2: „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Działania niepożądane o nieznanym częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zapalenie żołądka (zapalenie błony śluzowej żołądka), zapalenie przełyku (zapalenie błony śluzowej przełyku).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sapropterin Dipharma

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku, po napisie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.
Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sapropterin Dipharma

- Substancją czynną leku jest sapropteryny dichlorowodorek. Każda tabletkę zawiera 100 mg

- sapropteryny dichlorowodoru (co odpowiada 77 mg sapropteryny).
- Pozostałe składniki to: mannitol (E421), krospowidon typu A, kopowidon K 28, kwas askorbowy (E300), sodu stearylofumarany, ryboflawina (E101), krzemionka koloidalna bezwodna (E551). Patrz punkt 2. Ważne informacje o niektórych składnikach leku Sapropterin Dipharma

Jak wygląda lek Sapropterin Dipharma i co zawiera opakowanie

Sapropterin Dipharma 100 mg, tabletki do sporządzania roztworu doustnego, okrągłe, białe do prawie białych o wymiarach około 10 mm x 3,65 mm, z wytłoczeniem „11” po jednej stronie i linią podziału po drugiej.

Linia podziału na tabletkach nie jest przeznaczona do przełamania tabletki.

Lek jest dostępny w butelkach z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci zawierającym środek pochłaniający wilgoć (krzemionkę), po 30 i 120 tabletek do sporządzania roztworu doustnego.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

lub

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Sapropterin Dipharma 100 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego Sapropterin Dipharma 500 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego sapropterin dihydrochloride

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sapropterin Dipharma i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sapropterin Dipharma
3. Jak przyjmować lek Sapropterin Dipharma
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sapropterin Dipharma
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sapropterin Dipharma i w jakim celu się go stosuje

Lek Sapropterin Dipharma zawiera substancję czynną sapropterynę, która jest syntetycznym odpowiednikiem występującej w organizmie substancji zwanej tetrahydrobiopteryną (ang. BH4). BH4 jest niezbędna, aby w organizmie z jednego z aminokwasów, zwanego fenyloalaniną, mógł powstać inny aminokwas, zwany tyrozyną.

Lek Sapropterin Dipharma jest stosowany w leczeniu hiperfenyloalaninemii (ang. HPA) lub fenyloketonurii (ang. PKU) u pacjentów w każdym wieku. HPA i PKU powodują nadmierne zwiększenie stężenia fenyloalaniny we krwi, co stanowi potencjalne zagrożenie dla organizmu. Lek Sapropterin Dipharma zmniejsza stężenie tego związku u niektórych pacjentów, reagujących na leczenie BH4 i może umożliwić zwiększenie ilości fenyloalaniny, która może być dostarczana w diecie.

Lek ten stosowany jest również w leczeniu dziedzicznego schorzenia zwanego niedoborem BH4 u pacjentów w każdym wieku, w przebiegu którego organizm nie jest w stanie wytwarzać samodzielnie wystarczającej ilości BH4. Ze względu na bardzo małe stężenie BH4 w organizmie, fenyloalanina nie może być prawidłowo wykorzystywana i jej stężenie może się zwiększać, prowadząc do szkodliwego wpływu na organizm. Zastępując BH4, którego organizm nie jest w stanie wytwarzać, lek Sapropterin Dipharma powoduje złagodzenie nadmiernego zwiększenia stężenia fenyloalaniny we krwi oraz poprawia tolerancję fenyloalaniny zawartej w diecie.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sapropterin Dipharma

Kiedy nie przyjmować leku Sapropterin Dipharma

- jeśli pacjent ma uczulenie na sapropterynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Sapropterin Dipharma należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, w szczególności:

- jeżeli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy;
- jeżeli u pacjenta stwierdzono zaburzenia czynności nerek lub wątroby;
- jeżeli pacjent jest chory. Podczas choroby zaleca się konsultację lekarską, ponieważ stężenie fenyloalaniny we krwi może się zwiększyć;
- jeżeli pacjent ma predyspozycje do drgawek.

Podczas leczenia lekiem Sapropterin Dipharma, lekarz zleca badania krwi, oceniające stężenia fenyloalaniny i tyrozyny i jeżeli to konieczne, może zdecydować o zmianie dawkowania leku Sapropterin Dipharma lub stosowanej przez pacjenta diety.

Pacjent powinien kontynuować przestrzeganie diety, zgodnie z zaleceniami lekarza. Pacjent nie może zmieniać stosowanej diety, bez poinformowania o tym lekarza prowadzącego leczenie. Mimo przyjmowania leku Sapropterin Dipharma mogą wystąpić ciężkie zaburzenia neurologiczne, jeśli stężenie fenyloalaniny we krwi nie będzie prawidłowe. Lekarz powinien nadal często monitorować stężenie fenyloalaniny we krwi w trakcie leczenia lekiem Sapropterin Dipharma, **aby upewnić się, że nie jest ono zbyt duże lub małe.**

Lek Sapropterin Dipharma i inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi w przypadku stosowania:

- lewodopy (leku stosowanego w leczeniu choroby Parkinsona),
- leków stosowanych w leczeniu raka (np. metotreksat),
- leków stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych (np. trymetoprim),
- leków powodujących rozszerzenie naczyń krwionośnych [takich jak triazotan gliceryny (ang. GTN), diazotan izosorbidu (ang. ISDN), nitroprusydek sodu (ang. SNP), molsydomina, minoksydyl].

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, lekarz prowadzący udzieli odpowiednich informacji, dotyczących prawidłowego kontrolowania stężenia fenyloalaniny we krwi. Brak dokładnej kontroli stężenia fenyloalaniny we krwi przed zajściem w ciążę oraz w trakcie ciąży, może doprowadzić do szkodliwych następstw dla pacjentki i jej dziecka. Przed ciążą i w trakcie ciąży, lekarz prowadzący będzie monitorować ściśle dietę z ograniczoną podażą fenyloalaniny.

Jeżeli ściśle przestrzeganie diety nie zmniejsza odpowiednio stężenia fenyloalaniny we krwi, lekarz prowadzący rozważy, czy pacjentka musi przyjmować ten lek.

Nie należy przyjmować tego leku w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wydaje się, żeby lek Sapropterin Dipharma wpływał na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Lek Sapropterin Dipharma zawiera potas

Sapropterin Dipharma 100 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego

Lek zawiera 0,3 mmol (11,7 mg) potasu na saszetkę, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

Sapropterin Dipharma 500 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego

Lek zawiera 1,6 mmol (62,6 mg) potasu na saszetkę, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze

zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

3. Jak przyjmować lek Sapropterin Dipharma

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lek Sapropterin Dipharma 500 mg jest przeznaczony wyłącznie dla pacjentów o masie ciała powyżej 25 kg.

Dawkowanie w fenyloketonurii (ang. PKU)

Zalecana dawka początkowa leku Sapropterin Dipharma u pacjentów z PKU to 10 mg/kg masy ciała. Aby zwiększyć stopień wchłaniania leku, należy przyjmować Sapropterin Dipharma w pojedynczej dawce dobowej z posiłkiem i każdego dnia o takiej samej porze, najlepiej w godzinach porannych. Lekarz prowadzący terapię może dostosować przyjmowaną przez pacjenta dawkę, najczęściej w przedziale między 5 mg a 20 mg/kg masy ciała na dobę, w zależności od aktualnego stanu pacjenta.

Dawkowanie w niedoborze BH4

Zalecana dawka początkowa leku Sapropterin Dipharma u pacjentów z niedoborem BH4 to 2 mg do 5 mg/kg masy ciała. Aby zwiększyć stopień wchłaniania, lek Sapropterin Dipharma należy przyjmować w trakcie posiłku. Należy podzielić całkowitą dawkę dobową na 2 lub 3 dawki przyjmowane w ciągu doby. Lekarz prowadzący leczenie może zwiększyć przyjmowaną przez pacjenta dawkę do 20 mg/kg masy ciała na dobę, w zależności od aktualnego stanu pacjenta.

Poniższa tabelka stanowi przykład, jak wyliczyć właściwą dawkę leku

Masa ciała (w kg)	Liczba saşetek 100 mg (dawka 10 mg/kg)	Liczba saşetek 100 mg (dawka 20 mg/kg)	Liczba saşetek 500 mg (dawka 10 mg/kg)	Liczba saşetek 500 mg (dawka 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

Sposób podawania

W przypadku pacjentów z PKU całkowita dawka dobową jest przyjmowana raz na dobę o tej samej porze, najlepiej rano.

W przypadku pacjentów z niedoborem BH4, całkowita dawka dobową jest dzielona na 2 lub 3 dawki w ciągu doby.

Stosowanie u pacjentów o masie ciała powyżej 20 kg

Należy upewnić się, jaką dawkę proszku Sapropterin Dipharma przepisał lekarz.

Sapropterin Dipharma 100 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego

W przypadku większych dawek lekarz może również zalecić proszek Sapropterin Dipharma 500 mg do sporządzania roztworu doustnego.

Sapropterin Dipharma 500 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego

Aby zapewnić dokładne dawkowanie, lekarz może zalecić stosowanie produktu Sapropterin Dipharma 100 mg proszek do sporządzania roztworu doustnego.

Należy się upewnić, czy do przygotowywania swojej dawki stosować proszek Sapropterin Dipharma 100 mg lub 500 mg do przygotowywania roztworu doustnego lub oba leki.

Otworzyć saszetkę/saszetki dopiero po przygotowaniu się do jej/ich zastosowania.

Przygotowywanie saszetki/saszetek

- Otworzyć saszetkę/saszetki proszku Sapropterin Dipharma do sporządzania roztworu doustnego, zaginając ją i rozdzierając lub przecinając wzdłuż kropkowanej linii w prawym górnym rogu saszetki.
- Wysypać całą zawartość saszetki/saszetek do 120 mL do 240 mL wody. Po rozpuszczeniu proszku Sapropterin Dipharma w wodzie uzyskany roztwór musi być klarowny, bezbarwny do żółtego.

Przyjmowanie leku

- Wypić roztwór w ciągu 30 minut.

Stosowanie u dzieci o masie ciała do 20 kg

U dzieci o masie ciała do 20 kg do przygotowania leku Sapropterin Dipharma stosować wyłącznie saszetki 100 mg.

Dawka leku zależy od masy ciała. Ulega zmianie, gdy dziecko rośnie. Lekarz poinformuje:

- o liczbie saszetek 100 mg leku Sapropterin Dipharma potrzebnych do uzyskania jednej dawki;
- o ilości wody potrzebnej do zamieszania jednej dawki leku Sapropterin Dipharma;
- o ilości roztworu, którą należy podać dziecku, aby przyjęło zalecaną dawkę.

Dziecko powinno wypić roztwór z posiłkiem.

Należy podać dziecku zalecaną ilość roztworu w ciągu 30 minut od rozpuszczenia. Jeśli nie ma możliwości podania dziecku dawki w ciągu 30 minut od rozpuszczenia proszku, należy przygotować nowy roztwór, ponieważ nie należy stosować niewykorzystanego roztworu po upływie 30 minut od jego przygotowania.

Akcesoria niezbędne do przygotowania i podania dziecku dawki leku Sapropterin Dipharma

- Saszetki 100 mg leku Sapropterin Dipharma w liczbie niezbędnej do uzyskania jednej dawki
- Miarka z oznakowaniem podziałki 20, 40, 60 i 80 mL
- Szklanka lub filiżanka
- Łyżeczka lub inny czysty przyrząd do mieszania
- Strzykawka doustna z podziałką co 1 mL (w celu podania ilości mniejszej lub równej 10 mL - strzykawka o pojemności 10 mL, a w celu podania ilości większej niż 10 mL - strzykawka o pojemności 20 mL.)

W przypadku braku takich akcesoriów należy zapytać lekarza o miarkę do rozpuszczania dawki proszku i strzykawkę doustną o pojemności 10 mL lub 20 mL.

Etapy przygotowania i przyjmowania swojej dawki:

- Umieścić w miarce zawartość zalecanej liczby saszetek 100 mg Sapropterin Dipharma. Wlać do miarki ilość wody zgodnie z zaleceniami lekarza (np. lekarz zalecił użyć 20 mL do rozpuszczenia jednej saszetki leku Sapropterin Dipharma). Upewnić się, że ilość płynu odpowiada ilości zalecanej przez lekarza. Mieszać łyżeczką lub innym czystym przyrządem aż do rozpuszczenia proszku. Po rozpuszczeniu proszku w wodzie uzyskany roztwór musi być klarowny, bezbarwny do żółtego.
- Jeśli lekarz zalecił podać tylko część roztworu, należy umieścić końcówkę strzykawki doustnej w miarce. Powoli ciągnąć za tłok, aby pobrać ilość płynu zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Przełać cały roztwór znajdujący się w strzykawce doustnej do szklanki lub filiżanki przeznaczonej do podawania leku, powoli naciskając na tłok strzykawki (na przykład jeśli lekarz zalecił rozpuścić dwie saszetki 100 mg leku Sapropterin Dipharma w 40 mL wody i podać dziecku 30 mL, należy użyć strzykawki doustnej o pojemności 20 mL dwa razy, pobrać 30 mL (np. 20 mL + 10 mL) roztworu i przełać go do szklanki lub filiżanki przeznaczonej do

podawania leku). W celu podania ilości mniejszej lub równej 10 mL, należy zastosować strzykawkę doustną o pojemności 10 mL, a w celu podania ilości większej od 10 mL – strzykawkę doustną o pojemności 20 mL.

- Jeśli dziecko jest zbyt małe, aby pić ze szklanki lub filiżanki, można mu podawać roztwór przy użyciu strzykawki doustnej. Pobrać zalecaną ilość roztworu przygotowanego w miarce i umieścić końcówkę strzykawki doustnej w ustach dziecka. Skierować końcówkę strzykawki doustnej od środka w stronę obu policzków. Powoli naciskać na tłok, niewiele go przesuwając w określonym czasie, aż do podania dziecku całego roztworu znajdującego się w strzykawce doustnej.
- Wyrzucić niewykorzystany roztwór. Zdjąć tłok z cylindra strzykawki doustnej. Obydwie części strzykawki doustnej oraz miarkę umyć ciepłą wodą i wysuszyć na powietrzu. Gdy strzykawka doustna jest już sucha, włożyć tłok z powrotem do cylindra. Przechowywać strzykawkę doustną i miarkę do następnego użycia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sapropterin Dipharma

Jeżeli pacjent przyjmie większą niż zalecana dawkę leku Sapropterin Dipharma, mogą wystąpić działania niepożądane, do których należą bóle i zawroty głowy. Jeżeli pacjent przyjmie większą niż zalecana dawkę leku Sapropterin Dipharma, należy niezwłocznie skontaktować się ze swoim lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Sapropterin Dipharma

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Następną dawkę przyjąć o zwykłej porze.

Przerwanie przyjmowania leku Sapropterin Dipharma

Nie należy samodzielnie przerywać przyjmowania leku Sapropterin Dipharma bez wcześniejszego omówienia z lekarzem prowadzącym leczenie, ponieważ może to doprowadzić do zwiększenia stężenia fenyloalaniny we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Zgłoszono kilka przypadków reakcji alergicznych (takich jak wysypka skórna i ciężkie reakcje). Ich częstość nie jest znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Pojawienie się czerwonych, swędzących, wypukłych miejsc (pokrzywka), wycieku z nosa, szybkiego lub nierównego tętna, obrzęku języka i gardła, kichania, sapania, poważnych trudności w oddychaniu lub zawrotów głowy może oznaczać występowanie ciężkich reakcji alergicznych po przyjęciu leku. W przypadku zauważenia takich objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10)
Bóle głowy i wodnisty nieżyt nosa.

Często występujące działania niepożądane (mogą występować u mniej niż 1 osoby na 10)
Ból gardła, niedrożność nosa lub zatkany nos, kaszel, biegunka, wymioty, ból brzucha, zbyt małe stężenie fenyloalaniny w badaniach krwi, niestrawność oraz uczucie mdłości (nudności) (patrz punkt 2: „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Działania niepożądane o nieznanym częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zapalenie żołądka (zapalenie błony śluzowej żołądka), zapalenie przełyku (zapalenie błony śluzowej przełyku).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sapropterin Dipharma

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na saszetce i pudełku po napisie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sapropterin Dipharma

- Substancją czynną leku jest sapropteryny dichlorowodorek.
Sapropterin Dipharma 100 mg: Każda saszetka zawiera 100 mg sapropteryny dichlorowodoru (co odpowiada 77 mg sapropteryny).
Sapropterin Dipharma 500 mg: Każda saszetka zawiera 500 mg sapropteryny dichlorowodoru (co odpowiada 384 mg sapropteryny).
- Pozostałe składniki to: mannitol (E421), potasu cytrynian (E332), sukraloza (E955), kwas askorbowy (E300). Patrz punkt 2: Sapropterin Dipharma zawiera potas.

Jak wygląda lek Sapropterin Dipharma i co zawiera opakowanie

Proszek do sporządzania roztworu doustnego jest przezroczysty, biały do żółtawego. Proszek jest zapakowany w jednodawkowych saszetkach zawierających po 100 mg lub 500 mg sapropteryny dichlorowodoru.

Paczki 30 saszetek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

lub

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000
Malta

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.