

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sapropterin Dipharma 100 mg rozpustné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá rozpustná tableta obsahuje 100 mg dihydrochloridu sapropterínu (sapropterin dihydrochloride), čo zodpovedá 77 mg sapropterínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Rozpustná tableta.

Biela až sivobiela okrúhla tableta, približne 10 mm x 3,65 mm, s vyrazeným číslom „11“ na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane.

Deliacia ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sapropterin Dipharma je indikovaný na liečbu hyperfenylalaninémie (HPA) u dospelých a pediatrických pacientov všetkých vekových kategórií s fenylketonúriou (FKU), u ktorých sa preukázala odpoveď na túto liečbu (pozri časť 4.2).

Sapropterin Dipharma je tiež indikovaný na liečbu hyperfenylalaninémie (HPA) u dospelých a pediatrických pacientov všetkých vekových kategórií s nedostatkom tetrahydrobiopterínu (BH4), u ktorých sa preukázala odpoveď na túto liečbu (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu dihydrochloridom sapropterínu musí začať lekár so skúsenosťami v liečbe FKU a nedostatku BH4 a musí na liečbu dohliadať.

Pri užívaní tohto lieku je potrebné aktívne dodržiavanie fenylalanínovej diéty a kontrola celkového príjmu bielkovín, aby sa zabezpečila primeraná regulácia krvných hladín fenylalanínu a výživová rovnováha.

Keďže HPA je, či už z dôvodu FKU alebo nedostatku BH4, chronické ochorenie, pri preukázaní odpovede na liečbu je Sapropterin Dipharma určený na dlhodobé užívanie (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

FKU

Počiatočná dávka dihydrochloridu sapropterínu u dospelých a pediatrických pacientov s FKU je 10 mg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát denne. Na dosiahnutie a udržanie primeraných krvných hladín fenylalanínu, ktoré určí lekár, sa dávka upravuje, zvyčajne sa pohybuje medzi 5 a 20 mg/kg/deň.

Nedostatok BH4

Počiatočná dávka dihydrochloridu sapropterínu u dospelých a pediatrických pacientov s nedostatkom BH4 je denne celkom 2 až 5 mg/kg telesnej hmotnosti. Dávky sa môžu upraviť až na celkovo

20 mg/kg za deň.

Sapropterin Dipharma je dostupný vo forme 100 mg tabliet. Denná dávka vypočítaná na základe telesnej hmotnosti sa má zaokrúhliť na najbližší násobok 100. Napríklad vypočítaná dávka 401 až 450 mg sa má zaokrúhliť smerom dole na 400 mg, čo zodpovedá 4 tabletám. Vypočítaná dávka 451 mg až 499 mg sa má zaokrúhliť smerom hore na 500 mg, čo zodpovedá 5 tabletám.

Úprava dávky

Liečba sapropterínom môže znižovať krvné hladiny fenylalanínu pod požadovanú terapeutickú hladinu. Na dosiahnutie alebo udržanie krvných hladín fenylalanínu v rámci požadovaného terapeutického rozmedzia môže byť nevyhnutná úprava dávky dihydrochloridu sapropterínu alebo modifikácia fenylalanínovej diéty.

Krvné hladiny fenylalanínu a tyrozínu sa majú vyšetrovať, hlavne u detí, jeden až dva týždne po každej úprave dávky a následne často sledovať pod dohľadom ošetrojúceho lekára.

Ak sa pozoruje nedostatočná regulácia krvných hladín fenylalanínu počas liečby dihydrochloridom sapropterínu, je potrebné prehodnotiť dodržiavanie predpísanej liečby a diéty pacientom ešte predtým, ako sa rozhodne o úprave dávky sapropterínu.

Liečba sa má ukončiť len pod dohľadom lekára. Možno bude potrebné častejšie sledovanie, pretože krvné hladiny fenylalanínu sa môžu zvýšiť. Možno bude potrebná modifikácia diéty na udržanie krvných hladín fenylalanínu v rámci požadovaného terapeutického rozmedzia.

Stanovenie odpovede

Primárne dôležité je začať podávať liek čo najskôr, aby sa zabránilo vzniku nereverzibilných klinických prejavov, neurologických porúch u pediatrických pacientov a kognitívnych deficitov a psychických porúch u dospelých z dôvodu pretrvávajúcich zvýšených krvných hladín fenylalanínu.

Odpoveď na tento liek sa určuje znížením fenylalanínu v krvi. Krvné hladiny fenylalanínu sa majú kontrolovať pred začiatkom podávania dihydrochloridu sapropterínu a po prvom týždni podávania v odporúčanej počiatočnej dávke. Ak sa pozoruje nedostatočné zníženie krvných hladín fenylalanínu, dávka sa môže zvýšiť raz za týždeň na maximálnu dávku 20 mg/kg/deň, pričom sa pokračuje v kontrolovaní krvných hladín fenylalanínu jedenkrát týždenne, počas jedného mesiaca. Počas tohto obdobia sa má dodržiavať diéta s obmedzeným príjmom fenylalanínu na konštantnej úrovni.

Dostatočná odpoveď je definovaná ako ≥ 30 percentné zníženie krvných hladín fenylalanínu alebo dosiahnutie terapeutických krvných hladín fenylalanínu, ktoré určil ošetrojúci lekár pre jednotlivého pacienta. Pacienti, ktorí nedosiahli túto úroveň odpovede v predpísanom jednomesačnom testovacom období, sa majú považovať za pacientov bez odpovede, títo pacienti sa nemajú liečiť dihydrochloridom sapropterínu a podávanie dihydrochloridu sapropterínu musí byť ukončené.

Po zistení odpovede na tento liek sa môže dávka upraviť v rozmedzí 5 až 20 mg/kg/deň podľa odpovede na liečbu.

Jeden alebo dva týždne po každej úprave dávky sa odporúča vyšetriť krvné hladiny fenylalanínu a tyrozínu a potom ich často kontrolovať podľa pokynov ošetrojúceho lekára.

Pacienti liečení dihydrochloridom sapropterínu musia pokračovať v diéte s obmedzeným príjmom fenylalanínu a musia absolvovať pravidelné klinické vyšetrenie (ako je sledovanie krvných hladín fenylalanínu a tyrozínu, príjem živín a psychomotorický vývoj).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Bezpečnosť a účinnosť dihydrochloridu sapropterínu u pacientov starších ako 65 rokov neboli stanovené. Pri predpisovaní lieku starším pacientom je potrebná opatrnosť.

Pacienti s poškodením obličiek alebo pečene

Bezpečnosť a účinnosť dihydrochloridu sapropterínu u pacientov s nedostatočnosťou obličiek a pečene neboli stanovené. Pri predpisovaní lieku takýmto pacientom je potrebná opatrnosť.

Pediatrická populácia

Dávkovanie je rovnaké u dospelých, detí a dospievajúcich.

Spôsob podávania

Perorálne použitie, po rozpustení.

Tablety Sapropterin Dipharma sa majú podávať spolu s jedlom na zvýšenie absorpcie.

U pacientov s fenylketonúriou sa musí Sapropterin Dipharma podávať ako jednorazová denná dávka a každý deň v rovnakom čase, najlepšie ráno.

U pacientov s nedostatkom BH4 rozdeľte celkovú dennú dávku na 2 alebo 3 podania, rozložené počas dňa.

Predpísaný počet tabliet sa má vložiť do pohára alebo šálky s vodou a jemným miešaním rozpustiť. Rozpúšťanie tabliet môže trvať niekoľko minút. Aby sa tablety rozpustili rýchlejšie, môžu sa rozdrviť. V roztoku môžu byť viditeľné malé častice, ktoré neovplyvňujú účinnosť lieku. Roztok sa má vypiť v priebehu 15 až 20 minút.

Pacienti s telesnou hmotnosťou nad 20 kg

Predpísaný počet tabliet sa má vložiť do pohára alebo šálky so 120 až 240 ml vody a jemným miešaním rozpustiť.

Deti s telesnou hmotnosťou do 20 kg

Pomôcky potrebné na meranie dávkovania u detí s telesnou hmotnosťou do 20 kg (t. j. pohár s dielikmi označujúcimi 20, 40, 60, 80 ml; 10 ml a 20 ml perorálne striekačky s dielikmi po 1 ml) nie sú zahrnuté v balení Sapropterinu Dipharma. Tieto pomôcky sa dodávajú do špecializovaných pediatrických centier pre vrodené poruchy metabolizmu a majú byť poskytnuté ošetrovateľom pacientov.

V závislosti od dávky (v mg/kg/deň) sa má rozpustiť príslušný počet tabliet v stanovenom objeme vody, ako je to uvedené v tabuľkách 1 až 4, pričom objem podávaného roztoku sa vypočíta podľa predpísanej celkovej dennej dávky. Predpísaný počet tabliet pre dávky 2, 5, 10 a 20 mg/kg/deň sa má vložiť do pohára (s príslušnými dielikmi označujúcimi 20, 40, 60 a 80 ml) s množstvom vody uvedeným v tabuľkách 1 až 4 a miešaním rozpustiť.

Ak treba podať iba časť tohto roztoku, do perorálnej striekačky sa má natiahnuť objem roztoku určeného na podanie. Roztok potom môže byť preliaty do inej šálky na podanie lieku. Pre malé dojčatá sa môže použiť perorálna striekačka. Na podávanie objemov ≤ 10 ml sa má používať 10 ml perorálna striekačka a na podávanie objemov > 10 ml sa má používať 20 ml perorálna striekačka.

Tabuľka 1: Tabuľka dávkovania pri dávke 2 mg/kg denne pre deti s hmotnosťou do 20 kg

Hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg/deň)	Počet tabliet na rozpustenie (len sila 100 mg)	Objem na rozpustenie (ml)	Objem roztoku na podanie (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

*Odzrkadľuje objem pre celkovú dennú dávku.
Nepoužitý roztok tablety zlikvidujte do 20 minút.

Tabuľka 2: Tabuľka dávkovania pri dávke 5 mg/kg denne pre deti s hmotnosťou do 20 kg

Hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg/deň)	Počet tabliet na rozpustenie (len sila 100 mg)	Objem na rozpustenie (ml)	Objem roztoku na podanie (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

*Odzrkadľuje objem pre celkovú dennú dávku.
Nepoužitý roztok zlikvidujte do 20 minút (pri roztoku tablety).

Tabuľka 3: Tabuľka dávkovania pri dávke 10 mg/kg denne pre deti s hmotnosťou do 20 kg

Hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg/deň)	Počet tabliet na rozpustenie (len sila 100 mg)	Objem na rozpustenie (ml)	Objem roztoku na podanie (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

*Odzrkadľuje objem pre celkovú dennú dávku.
Nepoužitý roztok tablety zlikvidujte do 20 minút.

Tabuľka 4: Tabuľka dávkovania pri dávke 20 mg/kg denne pre deti s hmotnosťou do 20 kg

Hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg/deň)	Počet tabliet na rozpustenie (len sila 100 mg)	Objem na rozpustenie (ml)	Objem roztoku na podanie (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

*Odzrkadľuje objem pre celkovú dennú dávku.
Nepoužitý roztok zlikvidujte do 20 minút (pri roztoku tablety).

Z telesa perorálnej striekačky treba vybrať piest von, aby sa mohol vyčistiť. Obe časti perorálnej striekačky a šálku treba umyť teplou vodou a nechať ich vysušiť na vzduchu. Keď bude perorálna striekačka suchá, piest treba vrátiť späť do jej telesa. Perorálnu striekačku a šálku si môžete uložiť na nasledujúce použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Užívanie počas diéty

Pacienti liečení dihydrochloridom sapropterínu musia pokračovať v diéte s obmedzeným príjmom

fenylalanínu a musia absolvovať pravidelné klinické vyšetrenie (ako je sledovanie krvných hladín fenylalanínu a tyrozínu, príjem živín a psychomotorický vývoj).

Nízke hladiny fenylalanínu a tyrozínu v krvi

Pretrvávajúca alebo opakujúca sa dysfunkcia metabolickej dráhy fenylalanín-tyrozín-dihydroxy- L-fenylalanín (DOPA) môže viesť k nedostatočnej syntéze bielkovín a neurotransmiterov v tele. Dlhodobé vystavenie nízkym krvným hladinám fenylalanínu a tyrozínu vo veku neplnoletosti sa spája s poruchou vývoja nervového systému. Pri užívaní dihydrochloridu sapropterínu je potrebné aktívne dodržiavanie fenylalanínovej diéty a kontrola celkového príjmu bielkovín, aby sa zabezpečila primeraná regulácia krvných hladín fenylalanínu a tyrozínu a výživová rovnováha.

Poruchy zdravotného stavu

Počas ochorenia sa odporúča konzultácia s lekárom, pretože krvné hladiny fenylalanínu sa môžu zvýšiť.

Poruchy spojené so záchvatmi

Pri predpisovaní dihydrochloridu sapropterínu pacientom, ktorí sú liečení levodopou, je potrebná opatrnosť. U pacientov s nedostatkom BH4 boli počas súbežného podávania prípravkov levodopa a sapropterín pozorované prípady záchvatov a zhoršenia záchvatov, zvýšenej excitability a dráždivosti (pozri časť 4.5).

Ukončenie liečby

Po skončení liečby sa môže znovu objaviť relaps, definovaný ako zvýšené krvné hladiny fenylalanínu, ktoré sú vyššie ako boli hladiny pred liečbou.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Hoci sa súbežné podávanie inhibítorov dihydrofolátreduktázy (napr. metotrexát, trimetoprim) neskúmalo, tieto lieky môžu interferovať s metabolizmom BH4. Pri podávaní týchto liekov počas užívania dihydrochloridu sapropterínu sa odporúča opatrnosť.

BH4 je kofaktor syntetázy oxidu dusnatého. Počas súbežného podávania dihydrochloridu sapropterínu s akýmkoľvek liekom, vrátane lokálne podávaných liekov, ktorý spôsobuje vazodilatáciu ovplyvňovaním metabolizmu alebo účinku oxidu dusnatého (NO), vrátane klasických donorov NO (napr. glyceroltrinitrát (GTN), izosorbiddinitrát (ISDN), nitroprusid sodný (SNP), molsidomin), inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5) a minoxidil sa odporúča opatrnosť.

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní dihydrochloridu sapropterínu pacientom, ktorí sú liečení levodopou. U pacientov s nedostatkom BH4 boli počas súbežného podávania prípravkov levodopa a sapropterín pozorované prípady záchvatov a zhoršenia záchvatov, zvýšenej excitability a dráždivosti.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití dihydrochloridu sapropterínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Dostupné údaje o materskom a/alebo embryofetálnom riziku súvisiacom s ochorením z kolaboračnej štúdie materskej fenylketonúrie (*Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) vykonávanej na stredne veľkom počte gravidít a pôrodov živých detí (300 až 1 000) u žien postihnutých FKU preukázali, že nekontrolované hladiny fenylalanínu vyššie než 600 $\mu\text{mol/l}$ sú spojené s veľmi vysokou mierou výskytu neurologických, srdcových a rastových anomálií a tvárovou dysmorfiou.

Pred otehotnením a počas gravidity sa preto musia prísne kontrolovať krvné hladiny fenylalanínu. Ak sa pred otehotnením a počas gravidity prísne nekontrolujú krvné hladiny fenylalanínu, môže to byť škodlivé pre matku i plod. Liečba prvej voľby u tejto skupiny pacientov pred a počas gravidity je diéta s obmedzeným príjmom fenylalanínu pod dohľadom lekára.

Užívanie dihydrochloridu sapropterínu sa má zvážiť len v prípade, že prísna diéta dostatočne neznižuje krvné hladiny fenylalanínu. Pri predpisovaní gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sapropterín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dihydrochlorid sapropterínu sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne účinky sapropterínu na plodnosť mužov a žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sapropterin Dipharma nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Približne u 35% z 579 pacientov vo veku 4 rokov a viac, ktorí boli liečení dihydrochloridom sapropterínu (5 až 20 mg/kg/deň) v klinických štúdiách so sapropterínom, sa vyskytli nežiaduce reakcie. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú bolesť hlavy a rinorea.

Pri ďalšom klinickom skúšaní sa vyskytli nežiaduce reakcie približne u 30 % z 27 detí vo veku do 4 rokov, ktoré boli liečené dihydrochloridom sapropterínu (10 alebo 20 mg/kg/deň). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú „znížená hladina aminokyseliny“ (hypofenylalaninémia), vracanie a rinitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V hlavných klinických štúdiách so sapropterínom a v rámci skúseností po uvedení na trh boli zistené nasledujúce nežiaduce reakcie.

Na terminológiu frekvencií výskytu používanú ďalej sa vzťahujú tieto definície: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nemôžu byť vyvodene z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy imunitného systému

Neznáme: reakcie z precitlivenosti (vrátane závažných alergických reakcií) a vyrážka

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: hypofenylalaninémia

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: bolesť hlavy

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi časté: rinorea

Časté: faryngolaryngálna bolesť, upchatý nos, kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: hnačka, vracanie, bolesť brucha, dyspepsia, nauzea

Neznáme: gastritída, ezofagitída

Pediatrická populácia

Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí boli v podstate podobné ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Po podaní dihydrochloridu sapropterínu v dávke vyššej ako je odporúčaná maximálna dávka 20 mg/kg/deň boli hlásené bolesti hlavy a závrat. Liečba predávkovania sa má zvoliť podľa príznakov. V štúdií s jednou supratherapeutickou dávkou 100 mg/kg (5-krát maximálna odporúčaná dávka) sa pozorovalo skrátenie QT intervalu (-8,32 ms); toto sa musí zväžiť pri liečbe pacientov s predtým existujúcim skráteným intervalom QT (napr. pacienti so známym syndrómom skráteného QT).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné liečivá ovplyvňujúce tráviaci trakt a metabolizmus, rôzne liečivá ovplyvňujúce tráviaci trakt a metabolizmus, ATC kód: A16AX07

Mechanizmus účinku

Hyperfenylalaninémia (HPA) sa diagnostikuje ako abnormálne zvýšenie krvných hladín fenylalanínu a zvyčajne je spôsobená autozomálne recesívnymi mutáciami génov, kódujúcich enzým fenylalanínhydroxylázu (v prípade fenylketonúrie, FKU) alebo enzýmy zapojené do biosyntézy alebo regenerácie 6R-tetrahydrobiopterínu (6R-BH₄) (v prípade nedostatku BH₄). Nedostatok BH₄ je skupina ochorení, ktoré vyplývajú z mutácií alebo delécií génov, kódujúcich jeden z piatich enzýmov zapojených do biosyntézy alebo recyklácie BH₄. V oboch prípadoch sa fenylalanín nemôže účinne transformovať na aminokyselinu tyrozín, čo vedie k zvýšeniu hladín fenylalanínu v krvi.

Sapropterín je syntetická verzia prirodzene sa vyskytujúceho 6R-BH₄, ktorý je kofaktorom hydroxyláz fenylalanínu, tyrozínu a tryptofánu.

Dôvodom podávania dihydrochloridu sapropterínu u pacientov s FKU, ktorá reaguje na BH₄, je zvýšenie aktivity chýbajúcej fenylalanínhydroxylázy a tým zvýšenie alebo obnovenie oxidatívneho metabolizmu fenylalanínu dostatočné na zníženie alebo udržanie krvných hladín fenylalanínu, na prevenciu alebo zníženie ďalšej kumulácie fenylalanínu a zvýšenie tolerancie prijímania fenylalanínu v strave. Dôvodom podávania dihydrochloridu sapropterínu pacientom s nedostatkom BH₄ je nahradenie nedostatočných hladín BH₄ a tým obnovenie aktivity fenylalanínhydroxylázy.

Klinická účinnosť

Fáza III klinického rozvojového programu pre sapropterín zahŕňala 2 randomizované, placebom kontrolované, štúdie u pacientov s FKU. Výsledky týchto štúdií preukázali účinnosť sapropterínu pri znižovaní krvných hladín fenylalanínu a zvyšovaní tolerancie fenylalanínu v strave.

U 88 osôb so slabou kontrolou FKU, ktoré vykazovali zvýšené krvné hladiny fenylalanínu v skríningu, dihydrochlorid sapropterínu v dávke 10 mg/kg/deň signifikantne znižoval krvné hladiny fenylalanínu v porovnaní s placebom. Východiskové krvné hladiny fenylalanínu pre skupinu liečenú sapropterínom aj placebovú skupinu boli rovnaké, s priemernými \pm SD východiskovými krvnými hladinami fenylalanínu 843 ± 300 $\mu\text{mol/l}$ a 888 ± 323 $\mu\text{mol/l}$. Priemerné \pm SD zníženie z východiskových krvných hladín fenylalanínu na konci šesťtýždňovej štúdie bolo 236 ± 257 $\mu\text{mol/l}$ pre skupinu liečenú sapropterínom ($n=41$) v porovnaní so zvýšením $2,9 \pm 240$ $\mu\text{mol/l}$ pre placebovú skupinu ($n=47$) ($p < 0,001$). V skupine pacientov s východiskovými krvnými hladinami fenylalanínu ≥ 600 $\mu\text{mol/l}$ malo 41,9% (13/31) pacientov liečených sapropterínom a 13,2% (5/38) pacientov liečených placebom krvné hladiny fenylalanínu < 600 $\mu\text{mol/l}$ na konci šesťtýždňovej štúdie ($p=0,012$).

V samostatnej 10-týždňovej, placebom kontrolovanej štúdií bolo 45 pacientov s FKU s krvnými hladinami fenylalanínu kontrolovanými stabilnou diétou s obmedzeným príjmom fenylalanínu (fenylalanín v krvi ≤ 480 $\mu\text{mol/l}$ pri vstupe) randomizovaných v pomere 3:1 na liečbu dihydrochloridom sapropterínu v dávke 20 mg/kg/deň ($n=33$) alebo placebom ($n=12$). Po 3 týždňoch liečby dihydrochloridom sapropterínu v dávke 20 mg/kg/deň sa krvné hladiny fenylalanínu signifikantne znížili; priemerné \pm SD zníženie z východiskovej krvnej hladiny fenylalanínu v rámci tejto skupiny bolo 149 ± 134 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Po 3 týždňoch pokračovali pacienti z oboch skupín, sapropterínovej aj placebovej, v liečebnej v diéte s obmedzeným príjmom fenylalanínu a príjem fenylalanínu sa zvýšil alebo znížil použitím štandardizovaných fenylalanínových doplnkov s cieľom udržať krvné hladiny fenylalanínu na úrovni < 360 $\mu\text{mol/l}$. V skupine liečenej sapropterínom bol signifikantný rozdiel v tolerancii fenylalanínu v strave v porovnaní s placebovou skupinou. Priemerné \pm SD zvýšenie tolerancie fenylalanínu v strave bolo $17,5 \pm 13,3$ mg/kg/deň v skupine liečenej dihydrochloridom sapropterínu v dávke 20 mg/kg/deň v porovnaní s $3,3 \pm 5,3$ mg/kg/deň pre placebovú skupinu ($p=0,006$). Pre skupinu liečenú dihydrochloridom sapropterínu bola priemerná \pm SD celková tolerancia fenylalanínu v strave $38,4 \pm 21,6$ mg/kg/deň počas liečby dihydrochloridom sapropterínu v dávke 20 mg/kg/deň v porovnaní s $15,7 \pm 7,2$ mg/kg/deň pred liečbou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť, účinnosť a populačná farmakokinetika sapropterínu u pediatrických pacientov vo veku < 7 rokov sa skúmali v dvoch otvorených štúdiách.

Prvou štúdiou bola multicentrická, otvorená, randomizovaná, kontrolovaná štúdia u detí vo veku < 4 roky s potvrdenou diagnózou FKU. 56 pediatrických pacientov s FKU vo veku < 4 roky bolo randomizovaných v pomere 1:1 na liečbu buď sapropterínom s dávkou 10 mg/kg/deň spolu s diétou s obmedzeným príjmom fenylalanínu ($n = 27$), alebo iba diétou s obmedzeným príjmom fenylalanínu ($n = 29$), počas 26-týždňovej doby štúdie.

Cieľom bolo udržiavať u všetkých pacientov krvné hladiny fenylalanínu v rozsahu 120 až 360 $\mu\text{mol/l}$ (definované ako ≥ 120 až < 360 $\mu\text{mol/l}$) prostredníctvom kontrolovaného diétného príjmu počas 26-týždňovej doby štúdie. Ak sa po približne 4 týždňoch nezvýšila u pacienta tolerancia fenylalanínu o $> 20\%$ v porovnaní s východiskovou hodnotou, dávka sapropterínu sa zvýšila v jednom kroku na 20 mg/kg/deň.

Výsledky tejto štúdie ukázali, že podávanie denných dávok sapropterínu na úrovni 10 alebo 20 mg/kg/deň, spolu s diétou s obmedzeným príjmom fenylalanínu, viedlo ku štatisticky významným zlepšeniam tolerancie fenylalanínu v strave, v porovnaní so samotným obmedzením príjmu fenylalanínu v strave pri zachovaní krvných hladín fenylalanínu v cieľovom rozsahu (≥ 120 až < 360 $\mu\text{mol/l}$). Upravená priemerná tolerancia fenylalanínu v strave v skupine so sapropterínom spolu s diétou s obmedzeným príjmom fenylalanínu bola na úrovni 80,6 mg/kg/deň a bola štatisticky výrazne

vyššia ($p < 0,001$) než upravená priemerná tolerancia fenylalanínu v strave v skupine so samotnou liečbou diétou s obmedzeným príjmom fenylalanínu v strave (50,1 mg/kg/deň). V období rozšíreného klinického skúšania si pacienti počas liečby sapropterínom spolu s diétou s obmedzeným príjmom fenylalanínu udržali toleranciu fenylalanínu v strave s nepretržitým prínosom po dobu viac než 3,5 roka.

Druhou štúdiou bola multicentrická, nekontrolovaná, otvorená štúdia navrhnutá na hodnotenie bezpečnosti sapropterínu 20 mg/kg/deň a jeho účinku na zachovanie neurokognitívnej funkcie v kombinácii s diétou s obmedzeným príjmom fenylalanínu u detí s FKU, ktoré mali pri vstupe do štúdie menej ako 7 rokov. V 1. časti štúdie (4 týždne) sa hodnotila odpoveď pacientov na sapropterín. V 2. časti štúdie (následné sledovanie po dobu do 7 rokov) sa vekom primeranými metódami hodnotila neurokognitívna funkcia a monitorovala sa dlhodobá bezpečnosť u pacientov s odpoveďou na sapropterín. Pacienti s už existujúcou neurokognitívnou poruchou ($IQ < 80$) boli vylúčení zo štúdie. Deväťdesiat tri pacientov bolo zaradených do 1. časti a 65 pacientov bolo zaradených do 2. časti. 49 z týchto (75 %) pacientov štúdiu ukončilo a 27 (42 %) pacientov poskytlo v 7. roku plný rozsah údajov spojených s IQ (Full Scale IQ, FSIQ).

Priemerné ukazovatele kontroly stravy sa u všetkých vekových skupín vo všetkých časových bodoch udržiavali v rozmedzí od 133 $\mu\text{mol/l}$ do 375 $\mu\text{mol/l}$ fenylalanínu v krvi. Na začiatku bolo priemerné skóre Bayley-III (102, SD = 9,1, n = 27), skóre WPPSI-III (101, SD = 11, n = 34) a skóre WISC-IV (113, SD = 9,8, n = 4) v rámci priemerného rozsahu pre normatívnu populáciu.

U 62 pacientov s minimálne dvoma hodnoteniami FSIQ bola dolná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti priemernej zmeny počas obdobia v priemere 2 rokov -1,6 bodu, v rámci klinicky očakávanej odchýlky ± 5 bodov. Pri dlhodobom užívaní sapropterínu u detí vo veku do 7 rokov sa nezistili žiadne ďalšie nežiaduce reakcie

U pacientov vo veku do 4 rokov s nedostatkom BH4 sa uskutočnili obmedzené štúdie použitím inej liekovej formy rovnakého liečiva (sapropterín) alebo neregistrovaného prípravku BH4.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Sapropterín sa absorbuje po perorálnom podaní rozpustenej tablety, pričom maximálna koncentrácia v krvi (C_{max}) sa dosahuje 3 až 4 hodiny po podaní dávky nalačno. Rýchlosť a miera absorpcie sapropterínu je ovplyvnená jedlom. Absorpcia sapropterínu je vyššia po jedle s vysokým obsahom tuku a kalórií v porovnaní s podaním nalačno, pričom sa dosahujú o 40 – 85 % vyššie maximálne koncentrácie v krvi 4 až 5 hodín po podaní.

Absolútna biodostupnosť ani biodostupnosť u ľudí po perorálnom podaní nie je známa.

Distribúcia

V neklinických štúdiách bol sapropterín distribuovaný predovšetkým do obličiek, nadobličiek a pečene, čo sa stanovilo hladinami celkových a znížených koncentrácií biopterínu. U potkanov po intravenóznom podaní rádioaktívne značeného sapropterínu sa zistilo, že rádioaktivita sa distribuovala do plodov. Vylučovanie celkového biopterínu do mlieka sa preukázalo u potkanov intravenóznym podaním. U potkanov po perorálnom podaní 10 mg/kg dihydrochloridu sapropterínu sa nepozorovalo žiadne zvýšenie celkových koncentrácií biopterínu u plodov ani v mlieku.

Biotransformácia

Dihydrochlorid sapropterínu sa metabolizuje predovšetkým v pečeni na dihydrobiopterín a biopterín. Keďže dihydrochlorid sapropterínu je syntetickou verziou prirodzene sa vyskytujúceho 6R-BH4, predpokladá sa, že bude podstupovať rovnaký metabolizmus, vrátane regenerácie 6R-BH4.

Eliminácia

U potkanov sa dihydrochlorid sapropterínu po intravenóznom podaní vylučuje predovšetkým močom. Po perorálnom podaní sa vylučuje hlavne stolicou, pričom malý podiel sa vylučuje močom.

Populačná farmakokinetika

Analýza populačnej farmakokinetiky sapropterínu vrátane pacientov od narodenia do veku 49 rokov preukázala, že telesná hmotnosť je jediným kovariačným parametrom podstatne ovplyvňujúcim klírens alebo objem distribúcie.

Liekové interakcie

Štúdie *in vitro*

Sapropterín *in vitro* neinhiboval CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A4/5, ani neindukoval CYP1A2, 2B6 alebo 3A4/5.

Na základe štúdie *in vitro* sa zistilo, že existuje možnosť, že dihydrochlorid sapropterínu v terapeutických dávkach inhibuje p-glykoproteín (P-gp) a proteín rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) v čreve. Na inhibíciu BCRP je potrebná vyššia koncentrácia sapropterínu v čreve ako na inhibíciu P-gp, pretože inhibičný účinok na BCRP v čreve ($IC_{50}=267 \mu M$) je nižší v porovnaní s P-gp ($IC_{50}=158 \mu M$).

Štúdie *in vivo*

U zdravých jedincov nemalo podanie jednorazovej maximálnej terapeutickkej dávky dihydrochloridu sapropterínu 20 mg/kg žiadny vplyv na farmakokinetiku súčasne podanej jednorazovej dávky digoxínu (substrát P-gp). Na základe výsledkov štúdií *in vitro* a *in vivo* je nepravdepodobné, že súbežné podávanie sapropterínu zvýši systémovú expozíciu liekom, ktoré sú substrátmi BCRP.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti (CNS, respiračnej, kardiovaskulárnej, genitourinárnej) a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Zvýšený výskyt zmien mikroskopickej morfológie obličiek (bazofília zberného kanálíka) sa pozoroval u potkanov po chronickom perorálnom podávaní dihydrochloridu sapropterínu maximálnej odporúčanej dávky u ľudí alebo ešte vyššej dávky.

Zistilo sa, že sapropterín je slabo mutagénny v bakteriálnych bunkách a v pľúcnych a ovariálnych bunkách čínskych škrečkov sa zistilo zvýšenie chromozómových aberácií. V *in vitro* teste s ľudskými lymfocytmi, rovnako ako v *in vivo* testoch s mikronukleusmi u myší sa však nepreukázalo, že sapropterín je genotoxický.

V perorálnej štúdii na karcinogenicitu u myší v dávkach až do 250 mg/kg/deň (12,5 až 50-krát terapeutická dávka u ľudí) sa nepozoroval tumorogénny účinok.

V oboch štúdiách, v štúdii farmakologickej bezpečnosti i v štúdii toxicity po opakovanom podaní sa pozorovala eméza. Predpokladá sa, že eméza súvisí s pH roztoku s obsahom sapropterínu.

U potkanov ani u králikov sa nezistil jasný dôkaz o teratogénnom účinku pri dávkach približne 3 a 10-krát vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí, na základe povrchovej plochy tela.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
krosopovidón typ A
kopovidón K 28
kyselina askorbová (E300)
stearylfumarát sodný
riboflavín (E101)
bezvodý koloidný oxid kremičitý (E551)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným uzáverom so skrutkovacím uzáverom, obsahujúca vysušovadlo (silikagél).

Každá fľaša obsahuje 30 alebo 120 rozpustných tabliet.
V škatuli je 1 fľaša.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Likvidácia lieku

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

Zaobchádzanie s liekom

Návod na použitie, pozri časť 4.2.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16/02/2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Sapropterin Dipharma 100 mg prášok na perorálny roztok
Sapropterin Dipharma 500 mg prášok na perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Sapropterin Dipharma 100 mg prášok na perorálny roztok

Každé vrečko obsahuje 100 mg dihydrochloridu sapropterínu (sapropterin dihydrochloride), čo zodpovedá 77 mg sapropterínu .

Pomocná látka so známym účinkom

Každé vrečko obsahuje 0,3 mmol (11,7 mg) draslíka.

Sapropterin Dipharma 500 mg prášok na perorálny roztok

Každé vrečko obsahuje 500 mg dihydrochloridu sapropterínu (sapropterin dihydrochloride), čo zodpovedá 384 mg sapropterínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každé vrečko obsahuje 1,6 mmol (62,6 mg) draslíka

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálny roztok.

Biely až svetložltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sapropterin Dipharma je indikovaný na liečbu hyperfenylalaninémie (HPA) u dospelých a pediatrických pacientov všetkých vekových kategórií s fenylketonúriou (FKU), u ktorých sa preukázala odpoveď na túto liečbu (pozri časť 4.2).

Sapropterin Dipharma je tiež indikovaný na liečbu hyperfenylalaninémie (HPA) u dospelých a pediatrických pacientov všetkých vekových kategórií s nedostatkom tetrahydrobiopterínu (BH4), u ktorých sa preukázala odpoveď na túto liečbu (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu dihydrochloridom sapropterínu musí začať lekár so skúsenosťami v liečbe FKU a nedostatku BH4 a musí na liečbu dohliadať.

Pri užívaní tohto lieku je potrebné aktívne dodržiavanie fenylalanínovej diéty a kontrola celkového príjmu bielkovín, aby sa zabezpečila primeraná regulácia krvných hladín fenylalanínu a výživová rovnováha.

Keďže HPA je, či už z dôvodu FKU alebo nedostatku BH4, chronické ochorenie, pri preukázaní odpovede na liečbu je Sapropterin Dipharma určený na dlhodobé užívanie (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

FKU

Počiatočná dávka dihydrochloridu sapropterínu u dospelých a pediatrických pacientov s FKU je 10 mg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát denne. Na dosiahnutie a udržanie primeraných krvných hladín fenylalanínu, ktoré určí lekár, sa dávka upravuje, zvyčajne sa pohybuje medzi 5 a 20 mg/kg/deň.

Nedostatok BH4

Počiatočná dávka dihydrochloridu sapropterínu u dospelých a pediatrických pacientov s nedostatkom BH4 je denne celkom 2 až 5 mg/kg telesnej hmotnosti. Dávky sa môžu upraviť až na celkovo 20 mg/kg za deň.

Pre pacientov s telesnou hmotnosťou nad 20 kg sa má denná dávka, vypočítaná na základe telesnej hmotnosti, zaokrúhliť na najbližší násobok 100 mg.

Úprava dávky

Liečba sapropterínom môže znižovať krvné hladiny fenylalanínu pod požadovanú terapeutickú hladinu. Na dosiahnutie alebo udržanie krvných hladín fenylalanínu v rámci požadovaného terapeutického rozmedzia môže byť nevyhnutná úprava dávky dihydrochloridu sapropterínu alebo modifikácia fenylalanínovej diéty.

Krvné hladiny fenylalanínu a tyrozínu sa majú vyšetrovať, hlavne u detí, jeden až dva týždne po každej úprave dávky a následne často sledovať pod dohľadom ošetrojúceho lekára.

Ak sa pozoruje nedostatočná regulácia krvných hladín fenylalanínu počas liečby dihydrochloridom sapropterínu, je potrebné prehodnotiť dodržiavanie predpísanej liečby a diéty pacientom ešte predtým, ako sa rozhodne o úprave dávky sapropterínu.

Liečba sa má ukončiť len pod dohľadom lekára. Možno bude potrebné častejšie sledovanie, pretože krvné hladiny fenylalanínu sa môžu zvýšiť. Možno bude potrebná modifikácia diéty na udržanie krvných hladín fenylalanínu v rámci požadovaného terapeutického rozmedzia.

Stanovenie odpovede

Primárne dôležité je začať podávať liek čo najskôr, aby sa zabránilo vzniku nereverzibilných klinických prejavov neurologických porúch u pediatrických pacientov a kognitívnych deficitov a psychických porúch u dospelých z dôvodu pretrvávajúcich zvýšených krvných hladín fenylalanínu.

Odpoveď na tento liek sa určuje znížením fenylalanínu v krvi. Krvné hladiny fenylalanínu sa majú kontrolovať pred začiatkom podávania dihydrochloridu sapropterínu a po prvom týždni podávania v odporúčanej počiatočnej dávke. Ak sa pozoruje nedostatočné zníženie krvných hladín fenylalanínu, dávka sa môže zvýšiť raz za týždeň na maximálnu dávku 20 mg/kg/deň, pričom sa pokračuje v kontrolovaní krvných hladín fenylalanínu jedenkrát týždenne počas jedného mesiaca. Počas tohto obdobia sa má dodržiavať diéta s obmedzeným príjmom fenylalanínu na konštantnej úrovni.

Dostatočná odpoveď je definovaná ako ≥ 30 percentné zníženie krvných hladín fenylalanínu alebo dosiahnutie terapeutických krvných hladín fenylalanínu, ktoré určil ošetrojúci lekár pre jednotlivého pacienta. Pacienti, ktorí nedosiahli túto úroveň odpovede v predpísanom jednomesačnom testovacom období, sa majú považovať za pacientov bez odpovede, títo pacienti sa nemajú liečiť dihydrochloridom sapropterínu a podávanie dihydrochloridu sapropterínu musí byť ukončené.

Po zistení odpovede na tento liek sa môže dávka upraviť v rozmedzí 5 až 20 mg/kg/deň podľa odpovede na liečbu.

Jeden alebo dva týždne po každej úprave dávky sa odporúča vyšetriť krvné hladiny fenylalanínu a tyrozínu a potom ich často kontrolovať podľa pokynov ošetrojúceho lekára. Pacienti liečení Sapropterin Dipharmaom musia pokračovať v diéte s obmedzeným príjmom fenylalanínu a musia

absolvovať pravidelné klinické vyšetrenie (ako je sledovanie krvných hladín fenylalanínu a tyrozínu, príjem živín a psychomotorický vývoj).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Bezpečnosť a účinnosť dihydrochloridu sapropterínu u pacientov starších ako 65 rokov neboli stanovené. Pri predpisovaní lieku starším pacientom je potrebná opatrnosť.

Pacienti s poškodením obličiek alebo pečene

Bezpečnosť a účinnosť dihydrochloridom sapropterínu u pacientov s nedostatočnosťou obličiek a pečene neboli stanovené. Pri predpisovaní lieku takýmto pacientom je potrebná opatrnosť.

Pediatrická populácia

Dávkovanie je rovnaké u dospelých, detí, a dospievajúcich.

Spôsob podávania

Perorálne použitie, po rozpustení.

Sapropterin Dipharma sa má podávať spolu s jedlom na zvýšenie absorpcie.

U pacientov s fenylketonúriou sa musí Sapropterin Dipharma podávať ako jednorazová denná dávka a každý deň v rovnakom čase, najlepšie ráno.

U pacientov s nedostatkom BH4 rozdeľte celkovú dennú dávku na 2 alebo 3 podania rozložené počas dňa.

Roztok sa má vypiť do 30 minút od jeho počiatočného rozpustenia. Neužitý roztok sa musí po podaní zlikvidovať.

Pacienti s telesnou hmotnosťou nad 20 kg

Obsah vrecka (vreciek) sa má vvsypať do 120 až 240 ml vody a jemným miešaním rozpustiť.

Deti s telesnou hmotnosťou do 20 kg (použite iba vrecko (vrecká) s obsahom 100 mg prášku)

Pomôcky potrebné na meranie dávkovania u detí s telesnou hmotnosťou do 20 kg (t. j. pohár s dielikmi označujúcimi 20, 40, 60, 80 ml; 10 ml a 20 ml perorálne striekačky s dielikmi po 1 ml) nie sú zahrnuté v balení Sapropterin Dipharma. Tieto pomôcky sa dodávajú do špecializovaných pediatrických centier pre vrodené poruchy metabolizmu a majú byť poskytnuté ošetrovateľom pacientov.

Príslušný počet 100 mg vreciek sa má rozpustiť v stanovenom objeme vody uvedenom v tabuľkách 1 až 4, podľa predpísanej celkovej dennej dávky.

Ak treba podať iba časť tohto roztoku, do perorálnej striekačky sa má natiahnúť objem roztoku určeného na podanie. Roztok potom môže byť prenesený do inej šálky na podanie lieku. Pre malé dojčatá sa môže použiť perorálna striekačka. Na podávanie objemov ≤ 10 ml sa má používať 10 ml perorálna striekačka a na podávanie objemov > 10 ml sa má používať 20 ml perorálna striekačka.

Tabuľka 1: Tabuľka dávkovania pri dávke 2 mg/kg denne pre deti s hmotnosťou do 20 kg

Hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg/deň)	Počet vreciek na rozpustenie (len sila 100 mg)	Objem na rozpustenie (ml)	Objem roztoku na podanie (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

*Odzrkadľuje objem pre celkovú dennú dávku.

Nepoužitý roztok zlikvidujte do 30 minút (pri roztoku prášku).

Tabuľka 2: Tabuľka dávkovania pri dávke 5 mg/kg denne pre deti s hmotnosťou do 20 kg

Hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg/deň)	Počet vreciek na rozpustenie (len sila 100 mg)	Objem na rozpustenie (ml)	Objem roztoku na podanie (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

*Odzrkadľuje objem pre celkovú dennú dávku.

Nepoužitý roztok zlikvidujte do 30 minút (pri roztoku prášku).

Tabuľka 3: Tabuľka dávkovania pri dávke 10 mg/kg denne pre deti s hmotnosťou do 20 kg

Hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg/deň)	Počet vreciek na rozpustenie (len sila 100 mg)	Objem na rozpustenie (ml)	Objem roztoku na podanie (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

*Odzrkadľuje objem pre celkovú dennú dávku.

Nepoužitý roztok zlikvidujte do 30 minút (pri roztoku prášku).

Tabuľka 4: Tabuľka dávkovania pri dávke 20 mg/kg denne pre deti s hmotnosťou do 20 kg

Hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg/deň)	Počet vreciek na rozpustenie (len sila 100 mg)	Objem na rozpustenie (ml)	Objem roztoku na podanie (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

*Odzrkadľuje objem pre celkovú dennú dávku.

Nepoužitý roztok zlikvidujte do 30 minút (pri roztoku prášku).

Z tela perorálnej striekačky treba vybrať piest von, aby sa mohol vyčistiť. Obe časti perorálnej striekačky a šálku treba umyť teplou vodou a nechať ich vysušiť na vzduchu. Keď bude perorálna striekačka suchá, piest treba vrátiť späť do jej tela. Perorálnu striekačku a šálku si môžete uložiť na nasledujúce použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Užívanie počas diéty

Pacienti liečení dihydrochloridom sapropterínu musia pokračovať v diéte s obmedzeným príjmom fenylalanínu a musia absolvovať pravidelné klinické vyšetrenie (ako je sledovanie krvných hladín fenylalanínu a tyrozínu, príjem živín a psychomotorický vývoj).

Nízke hladiny fenylalanínu a tyrozínu v krvi

Pretrvávajúca alebo opakujúca sa dysfunkcia metabolickej dráhy fenylalanín-tyrozín-dihydroxy-L-fenylalanín (DOPA) môže viesť k nedostatočnej syntéze bielkovín a neurotransmiterov v tele. Dlhodobé vystavenie nízkym krvným hladinám fenylalanínu a tyrozínu vo veku neplnoletosti sa spája s poruchou vývoja nervového systému. Pri užívaní dihydrochloridu sapropterínu je potrebné aktívne dodržiavanie fenylalanínovej diéty a kontrola celkového príjmu bielkovín, aby sa zabezpečila primeraná regulácia krvných hladín fenylalanínu a tyrozínu a výživová rovnováha.

Poruchy zdravotného stavu

Počas ochorenia sa odporúča konzultácia s lekárom, pretože krvné hladiny fenylalanínu sa môžu zvýšiť.

Poruchy spojené so záchvatmi

Pri predpisovaní dihydrochloridu sapropterínu pacientom, ktorí sú liečení levodopou, je potrebná opatrnosť. U pacientov s nedostatkom BH4 boli počas súbežného podávania prípravkov levodopa a sapropterín pozorované prípady záchvatov a zhoršenia záchvatov, zvýšenej excitability a dráždivosti (pozri časť 4.5).

Ukončenie liečby

Po skončení liečby sa môže znovu objaviť relaps, definovaný ako zvýšené krvné hladiny fenylalanínu, ktoré sú vyššie ako boli hladiny pred liečbou.

Obsah draslíka

Sapropterin Dipharma 100 mg prášok na perorálny roztok

Tento liek obsahuje 0,3 mmol (11,7 mg) draslíka na jedno vrecko. To sa má vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka.

Sapropterin Dipharma 500 mg prášok na perorálny roztok

Tento liek obsahuje 1,6 mmol (62,6 mg) draslíka na jedno vrecko. To sa má vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Hoci sa súbežné podávanie inhibítorov dihydrofolátreduktázy (napr. metotrexát, trimetoprim) neskúmalo, tieto lieky môžu interferovať s metabolizmom BH4. Pri podávaní týchto liekov počas užívania dihydrochloridu sapropterínu sa odporúča opatrnosť.

BH4 je kofaktor syntetázy oxidu dusnatého. Počas súbežného podávania dihydrochloridu sapropterínu s akýmkoľvek liekom, vrátane lokálne podávaných liekov, ktorý spôsobuje vazodilatáciu ovplyvňovaním metabolizmu alebo účinku oxidu dusnatého (NO), vrátane klasických donorov NO (napr. glyceroltrinitrát (GTN), izosorbiddinitrát (ISDN), nitroprusid sodný (SNP), molsidomin), inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5) a minoxidil sa odporúča opatrnosť.

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní dihydrochloridu sapropterínu pacientom, ktorí sú liečení

levodopou. U pacientov s nedostatkom BH4 boli počas súbežného podávania prípravkov levodopa a sapropterín pozorované prípady záchvatov a zhoršenia záchvatov, zvýšenej excitability a dráždivosti.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití dihydrochloridu sapropterínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Dostupné údaje o materskom a/alebo embryofetálnom riziku súvisiacom s ochorením z kolaboračnej štúdie materskej fenylketonúrie (*Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) vykonávanej na stredne veľkom počte gravidít a pôrodov živých detí (300 až 1 000) u žien postihnutých FKU preukázali, že nekontrolované hladiny fenylalanínu vyššie než 600 $\mu\text{mol/l}$ sú spojené s veľmi vysokou mierou výskytu neurologických, srdcových a rastových anomálií a tvárovou dysmorfiou.

Pred otehotnením a počas gravidity sa preto musia prísne kontrolovať krvné hladiny fenylalanínu. Ak sa pred otehotnením a počas gravidity prísne nekontrolujú krvné hladiny fenylalanínu, môže to byť škodlivé pre matku i plod. Liečba prvej voľby u tejto skupiny pacientov pred a počas gravidity je diéta s obmedzeným príjmom fenylalanínu pod dohľadom lekára.

Užívanie dihydrochloridu sapropterínu sa má zväziť len v prípade, že prísna diéta dostatočne neznižuje krvné hladiny fenylalanínu. Pri predpisovaní gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sapropterín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dihydrochlorid sapropterínu sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne účinky sapropterínu na plodnosť mužov a žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sapropterin Dipharma nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Približne u 35% z 579 pacientov vo veku 4 rokov a viac, ktorí boli liečení dihydrochloridom sapropterínu (5 až 20 mg/kg/deň) v klinických štúdiách so sapropterínom, sa vyskytli nežiaduce reakcie. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú bolesť hlavy a rinorea.

Pri ďalšom klinickom skúšaní sa vyskytli nežiaduce reakcie približne u 30 % z 27 detí vo veku do 4 rokov, ktoré boli liečené dihydrochloridom sapropterínu (10 alebo 20 mg/kg/deň). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú „znížená hladina aminokyseliny“ (hypofenylalaninémia), vracanie a rinitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V hlavných klinických štúdiách so sapropterínom a v rámci skúseností po uvedení na trh boli zistené nasledujúce nežiaduce reakcie.

Na terminológiu frekvencií výskytu používanú ďalej sa vzťahujú tieto definície: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy imunitného systému

Neznáme: reakcie z precitlivenosti (vrátane závažných alergických reakcií) a vyrážka

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: hypofenylalaninémia

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: bolesť hlavy

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi časté: rinorea

Časté: faryngolaryngálna bolesť, upchatý nos, kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: hnačka, vracanie, bolesť brucha, dyspepsia, nauzea

Neznáme: gastritída, ezofagitída

Pediatrická populácia

Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí boli v podstate podobné ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Po podaní dihydrochloridu sapropterínu v dávke vyššej ako je odporúčaná maximálna dávka 20 mg/kg/deň boli hlásené bolesti hlavy a závrat. Liečba predávkovania sa má zvoliť podľa príznakov. V štúdií s jednou supratherapeutickou dávkou 100 mg/kg (5-krát maximálna odporúčaná dávka) sa pozorovalo skrátenie QT intervalu (-8,32 ms); toto sa musí zväžiť pri liečbe pacientov s predtým existujúcim skráteným intervalom QT (napr. pacienti so známym syndrómom skráteného QT).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné liečivá ovplyvňujúce tráviaci trakt a metabolizmus, rôzne liečivá ovplyvňujúce tráviaci trakt a metabolizmus, ATC kód: A16AX07

Mechanizmus účinku

Hyperfenylalaninémia (HPA) sa diagnostikuje ako abnormálne zvýšenie krvných hladín fenylalanínu a zvyčajne je spôsobená autozomálne recesívnymi mutáciami génov kódujúcich enzým fenylalanínhydroxylázu (v prípade fenylketonúrie, FKU) alebo enzýmy zapojené do biosyntézy alebo regenerácie 6R-tetrahydrobiopterínu (6R-BH₄) (v prípade nedostatku BH₄). Nedostatok BH₄ je skupina ochorení, ktoré vyplývajú z mutácií alebo delécií génov kódujúcich jeden z piatich enzýmov zapojených do biosyntézy alebo recyklácie BH₄. V oboch prípadoch sa fenylalanín nemôže účinne transformovať na aminokyselinu tyrozín, čo vedie k zvýšeniu hladín fenylalanínu v krvi.

Sapropterín je syntetická verzia prirodzene sa vyskytujúceho 6R-BH₄, ktorý je kofaktorom hydroxyláz fenylalanínu, tyrozínu a tryptofánu.

Dôvodom podávania dihydrochloridu sapropterínu u pacientov s FKU, ktorá reaguje na BH₄, je zvýšenie aktivity chýbnej fenylalanín-hydroxylázy a tým zvýšenie alebo obnovenie oxidatívneho metabolizmu fenylalanínu dostatočné na zníženie alebo udržanie krvných hladín fenylalanínu, na prevenciu alebo zníženie ďalšej kumulácie fenylalanínu a zvýšenie tolerancie prijímania fenylalanínu v strave. Dôvodom podávania dihydrochloridu sapropterínu u pacientov s nedostatkom BH₄ je nahradenie nedostatočných hladín BH₄ a tým obnovenie aktivity fenylalanínhydroxylázy.

Klinická účinnosť

Fáza III klinického rozvojového programu pre sapropterín zahŕňala 2 randomizované, placebom kontrolované štúdie u pacientov s FKU. Výsledky týchto štúdií preukázali účinnosť sapropterínu pri znižovaní krvných hladín fenylalanínu a zvyšovaní tolerancie fenylalanínu v strave.

U 88 osôb so slabou kontrolou FKU, ktoré vykazovali zvýšené krvné hladiny fenylalanínu v skríningu, dihydrochlorid sapropterínu v dávke 10 mg/kg/deň signifikantne znižoval krvné hladiny fenylalanínu v porovnaní s placebom. Východiskové krvné hladiny fenylalanínu pre skupinu liečenú sapropterínom aj placebovú skupinu boli rovnaké, s priemernými \pm SD východiskovými krvnými hladinami fenylalanínu 843 ± 300 $\mu\text{mol/l}$ a 888 ± 323 $\mu\text{mol/l}$. Priemerné \pm SD zníženie z východiskových krvných hladín fenylalanínu na konci šesťtýždňovej štúdie bolo 236 ± 257 $\mu\text{mol/l}$ pre skupinu liečenú sapropterínom ($n=41$) v porovnaní so zvýšením $2,9 \pm 240$ $\mu\text{mol/l}$ pre placebovú skupinu ($n=47$) ($p < 0,001$). V skupine pacientov s východiskovými krvnými hladinami fenylalanínu ≥ 600 $\mu\text{mol/l}$ malo 41,9% (13/31) pacientov liečených sapropterínom a 13,2% (5/38) pacientov liečených placebom krvné hladiny fenylalanínu < 600 $\mu\text{mol/l}$ na konci šesťtýždňovej štúdie ($p=0,012$).

V samostatnej 10 týždňovej, placebom kontrolovanej štúdií bolo 45 pacientov s FKU s krvnými hladinami fenylalanínu kontrolovanými stabilnou diétou s obmedzeným príjmom fenylalanínu (fenylalanín v krvi ≤ 480 $\mu\text{mol/l}$ pri vstupe) randomizovaných v pomere 3:1 na liečbu dihydrochloridom sapropterínu v dávke 20 mg/kg/deň ($n=33$) alebo placebom ($n=12$). Po 3 týždňoch liečby dihydrochloridom sapropterínu v dávke 20 mg/kg/deň sa krvné hladiny fenylalanínu signifikantne znížili; priemerné \pm SD zníženie z východiskovej krvnej hladiny fenylalanínu v rámci tejto skupiny bolo 149 ± 134 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Po 3 týždňoch pokračovali pacienti z oboch sapropterínovej aj placebovej liečebnej skupiny v diéte s obmedzeným príjmom fenylalanínu a príjem fenylalanínu sa zvýšil alebo znížil použitím štandardizovaných fenylalanínových doplnkov, s cieľom udržať krvné hladiny fenylalanínu na úrovni < 360 $\mu\text{mol/l}$. V skupine liečenej sapropterínom bol signifikantný rozdiel v tolerancii fenylalanínu v strave v porovnaní s placebovou skupinou. Priemerné \pm SD zvýšenie tolerancie fenylalanínu v strave bolo $17,5 \pm 13,3$ mg/kg/deň v skupine liečenej dihydrochloridom sapropterínu v dávke 20 mg/kg/deň v porovnaní s $3,3 \pm 5,3$ mg/kg/deň pre placebovú skupinu ($p=0,006$). Pre skupinu liečenú sapropterínom bola priemerná \pm SD celková tolerancia fenylalanínu v strave $38,4 \pm 21,6$ mg/kg/deň počas liečby dihydrochloridom sapropterínu v dávke 20 mg/kg/deň v porovnaní s $15,7 \pm 7,2$ mg/kg/deň pred liečbou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť, účinnosť a populačná farmakokinetika sapropterínu u pediatrických pacientov vo veku < 7 rokov sa skúmali v dvoch otvorených štúdiách.

Prvou štúdiou bola multicentrická, otvorená, randomizovaná, kontrolovaná štúdia u detí vo veku < 4 roky s potvrdenou diagnózou FKU.

56 pediatrických pacientov s FKU vo veku < 4 roky bolo randomizovaných v pomere 1:1 na liečbu buď sapropterínom, s dávkou 10 mg/kg/deň spolu s diétou s obmedzeným príjmom fenylalanínu ($n = 27$), alebo iba diétou s obmedzeným príjmom fenylalanínu ($n = 29$), počas 26-týždňovej doby štúdie.

Cieľom bolo udržiavať u všetkých pacientov krvné hladiny fenylalanínu v rozsahu 120 až 360 $\mu\text{mol/l}$ (definované ako ≥ 120 až < 360 $\mu\text{mol/l}$) prostredníctvom kontrolovaného diétného príjmu počas 26-týždňovej doby štúdie. Ak sa po približne 4 týždňoch nezvýšila u pacienta tolerancia fenylalanínu o $>20\%$ v porovnaní s východiskovou hodnotou, dávka sapropterínu sa zvýšila v jednom kroku na 20 mg/kg/deň.

Výsledky tejto štúdie ukázali, že podávanie denných dávok sapropterínu na úrovni 10 alebo 20 mg/kg/deň spolu s diétou s obmedzeným príjmom fenylalanínu viedlo ku štatisticky významným zlepšeniam tolerancie fenylalanínu v strave, v porovnaní so samotným obmedzením príjmu fenylalanínu v strave pri zachovaní krvných hladín fenylalanínu v cieľovom rozsahu (≥ 120 až < 360 $\mu\text{mol/l}$). Upravená priemerná tolerancia fenylalanínu v strave v skupine so sapropterínom spolu s diétou s obmedzeným príjmom fenylalanínu bola na úrovni 80,6 mg/kg/deň a bola štatisticky výrazne vyššia ($p < 0,001$) než upravená priemerná tolerancia fenylalanínu v strave v skupine so samotnou liečbou diétou s obmedzeným príjmom fenylalanínu v strave (50,1 mg/kg/deň). V období rozšíreného klinického skúšania si pacienti počas liečby sapropterínom spolu s diétou s obmedzeným príjmom fenylalanínu udržali toleranciu fenylalanínu v strave s nepretržitým prínosom po dobu viac než 3,5 roka.

Druhou štúdiou bola multicentrická, nekontrolovaná, otvorená štúdia navrhnutá na hodnotenie bezpečnosti sapropterínu 20 mg/kg/deň a jeho účinku na zachovanie neurokognitívnej funkcie v kombinácii s diétou s obmedzeným príjmom fenylalanínu u detí s FKU, ktoré mali pri vstupe do štúdie menej ako 7 rokov. V 1. časti štúdie (4 týždne) sa hodnotila odpoveď pacientov na sapropterín. V 2. časti štúdie (následné sledovanie po dobu do 7 rokov) sa vekom primeranými metódami hodnotila neurokognitívna funkcia a monitorovala sa dlhodobá bezpečnosť u pacientov s odpoveďou na sapropterín. Pacienti s už existujúcou neurokognitívnou poruchou ($\text{IQ} < 80$) boli vylúčení zo štúdie. Deväťdesiattri pacientov bolo zaradených do 1. časti a 65 pacientov bolo zaradených do 2. časti. 49 z týchto (75 %) pacientov štúdiu ukončilo a 27 (42 %) pacientov poskytlo v 7. roku plný rozsah údajov spojených s IQ (Full Scale IQ, FSIQ).

Priemerné ukazovatele kontroly stravy sa u všetkých vekových skupín vo všetkých časových bodoch udržiavali v rozmedzí od 133 $\mu\text{mol/l}$ do 375 $\mu\text{mol/l}$ fenylalanínu v krvi. Na začiatku bolo priemerné skóre Bayley-III (102, SD = 9,1, n = 27), skóre WPPSI-III (101, SD = 11, n = 34) a skóre WISC-IV (113, SD = 9,8, n = 4) v rámci priemerného rozsahu pre normatívnu populáciu.

U 62 pacientov s minimálne dvoma hodnoteniami FSIQ bola dolná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti priemernej zmeny počas obdobia v priemere 2 rokov -1,6 bodu, v rámci klinicky očakávanej odchýlky ± 5 bodov. Pri dlhodobom užívaní sapropterínu u detí vo veku do 7 rokov sa nezistili žiadne ďalšie nežiaduce reakcie.

U pacientov vo veku do 4 rokov s nedostatkom BH4 sa uskutočnili obmedzené štúdie použitím inej liekovej formy rovnakého liečiva (sapropterín) alebo neregistrovaného prípravku BH4.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Sapropterín sa absorbuje po perorálnom podaní rozpustenej tablety, pričom maximálna koncentrácia v krvi (C_{max}) sa dosahuje 3 až 4 hodiny po podaní dávky nalačno. Rýchlosť a miera absorpcie sapropterínu je ovplyvnená jedlom. Absorpcia sapropterínu je vyššia po jedle s vysokým obsahom tuku a kalórií v porovnaní s podaním nalačno, pričom sa dosahujú o 40 – 85 % vyššie maximálne koncentrácie v krvi 4 až 5 hodín po podaní.

Absolútna biodostupnosť ani biodostupnosť u ľudí po perorálnom podaní nie je známa.

Distribúcia

V neklinických štúdiách bol sapropterín distribuovaný predovšetkým do obličiek, nadobličiek a pečene, čo sa stanovilo hladinami celkových a znížených koncentrácií biopterínu. U potkanov po

intravenóznom podaní rádioaktívne značeného sapropterínu sa zistilo, že rádioaktivita sa distribuovala do plodov. Vylučovanie celkového biopterínu do mlieka sa preukázalo u potkanov intravenóznym podaním. U potkanov po perorálnom podaní 10 mg/kg dihydrochloridu sapropterínu sa nepozorovalo žiadne zvýšenie celkových koncentrácií biopterínu u plodov ani v mlieku.

Biotransformácia

Dihydrochlorid sapropterínu sa metabolizuje predovšetkým v pečeni na dihydrobiopterín a biopterín. Keďže dihydrochlorid sapropterínu je syntetickou verziou prirodzene sa vyskytujúceho 6R-BH₄, predpokladá sa, že bude podstupovať rovnaký metabolizmus, vrátane regenerácie 6R-BH₄.

Eliminácia

U potkanov sa dihydrochlorid sapropterínu po intravenóznom podaní vylučuje predovšetkým močom. Po perorálnom podaní sa vylučuje hlavne stolicou, pričom malý podiel sa vylučuje močom.

Populačná farmakokinetika

Analýza populačnej farmakokinetiky sapropterínu vrátane pacientov od narodenia do veku 49 rokov preukázala, že telesná hmotnosť je jediným kovariačným parametrom podstatne ovplyvňujúcim klírens alebo objem distribúcie.

Liekové interakcie

Štúdie *in vitro*

Sapropterín *in vitro* neinhiboval CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A4/5, ani neindukoval CYP1A2, 2B6 alebo 3A4/5.

Na základe štúdie *in vitro* sa zistilo, že existuje možnosť, že dihydrochlorid sapropterínu v terapeutických dávkach inhibuje p-glykoproteín (P-gp) a proteín rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) v čreve. Na inhibíciu BCRP je potrebná vyššia koncentrácia sapropterínu v čreve ako na inhibíciu P-gp, pretože inhibičný účinok na BCRP v čreve (IC₅₀=267 μM) je nižší v porovnaní s P-gp (IC₅₀=158 μM).

Štúdie *in vivo*

U zdravých jedincov nemalo podanie jednorazovej maximálnej terapeutickkej dávky sapropterínu 20 mg/kg žiadny vplyv na farmakokinetiku súčasne podanej jednorazovej dávky digoxínu (substrát P-gp). Na základe výsledkov štúdií *in vitro* a *in vivo* je nepravdepodobné, že súbežné podávanie Sapropterin Dipharmu zvýši systémovú expozíciu liekom, ktoré sú substrátmi BCRP.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti (CNS, respiračnej, kardiovaskulárnej, genitourinárnej) a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Zvýšený výskyt zmien mikroskopickej morfológie obličiek (bazofília zberného kanálíka) sa pozoroval u potkanov po chronickom perorálnom podávaní dihydrochloridu sapropterínu maximálnej odporúčanej dávky u ľudí alebo ešte vyššej dávky.

Zistilo sa, že sapropterín je slabó mutagénny v bakteriálnych bunkách a v pľúcnych a ovariálnych bunkách čínskych škrečkov sa zistilo zvýšenie chromozómových aberácií. V *in vitro* teste s ľudskými lymfocytmi, rovnako ako v *in vivo* testoch s mikronukleusmi u myší sa však nepreukázalo, že sapropterín je genotoxický.

V perorálnej štúdii na karcinogenicitu u myší v dávkach až do 250 mg/kg/deň (12,5 až 50 krát terapeutická dávka u ľudí) sa nepozoroval tumorogénny účinok.

V oboch štúdiách, v štúdiu farmakologickej bezpečnosti i v štúdiu toxicity po opakovanom podaní sa pozorovala eméza. Predpokladá sa, že eméza súvisí s pH roztoku s obsahom sapropterínu.

U potkanov, ani u králikov, sa nezistil jasný dôkaz o teratogénnom účinku pri dávkach približne 3 a 10-krát vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí, na základe povrchovej plochy tela.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
citrát draselný (E332)
sukralóza (E955)
kyselina askorbová (E300)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyetyléntereftalátové, hliníkové, polyetylénové laminátové vrecká zatavené na všetkých štyroch stranách. V rohu vrecka je vnútorný zárez, ktorý umožňuje otvorenie vrecka.

Každá škatuľa obsahuje 30 vreciek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Likvidácia lieku

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

Zaobchádzanie s liekom

Po rozpustení prášku na perorálny roztok Sapropterin Dipharma vo vode má byť roztok číry, bezfarebný až žltý. Návod na použitie, pozri časť 4.2.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/21/1620/003 100 mg vrečko

EU/1/21/1620/004 500 mg vrečko

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16/02/2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať meno a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a preskúmania v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽA a ETIKETA NA FEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Sapropterin Dipharma 100 mg rozpustné tablety

sapropterin dihydrochloride

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 100 mg dihydrochloridu sapropterínu, čo zodpovedá 77 mg sapropterínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

rozpustné tablety

30 rozpustných tabliet

120 rozpustných tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie, po rozpustení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO

ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Iba škatuľa]
Sapropterin Dipharma 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

[Iba škatuľa]
Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

[Iba škatuľa]
PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 100 mg prášok na perorálny roztok

1. NÁZOV LIEKU

Sapropterin Dipharma 100 mg prášok na perorálny roztok

sapropterin dihydrochloride

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko obsahuje 100 mg dihydrochloridu sapropterínu, čo zodpovedá 77 mg sapropterínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj draslík. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

prášok na perorálny roztok

30 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie, po rozpustení.

Vrecká na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO

ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/21/1620/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Sapropterin Dipharma 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKO 100 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Sapropterin Dipharma 100 mg prášok na perorálny roztok

sapropterin dihydrochloride

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na perorálne použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 500 mg prášok na perorálny roztok

1. NÁZOV LIEKU

Sapropterin Dipharma 500 mg prášok na perorálny roztok

sapropterin dihydrochloride

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko obsahuje 500 mg dihydrochloridu sapropterínu, čo zodpovedá 384 mg sapropterínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj draslík. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

prášok na perorálny roztok

30 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie, po rozpustení.

Vrecká na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO

ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/21/1620/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Sapropterin Dipharma 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKO 500 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Sapropterin Dipharma 500 mg prášok na perorálny roztok

sapropterin dihydrochloride

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Sapropterin Dipharma 100 mg rozpustné tablety dihydrochlorid sapropterínu (sapropterin dihydrochloride)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre Vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Sapropterin Dipharma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sapropterin Dipharma
3. Ako užívať Sapropterin Dipharma
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sapropterin Dipharma
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Sapropterin Dipharma a na čo sa používa

Sapropterin Dipharma obsahuje liečivo sapropterín, čo je syntetická kópia telu vlastnej látky, ktorá sa nazýva tetrahydrobiopterín (BH4). BH4 potrebuje telo na to, aby mohlo využiť aminokyselinu nazývanú fenylalanín na stavbu inej aminokyseliny, nazývanej tyrozín.

Sapropterin Dipharma sa používa na liečbu hyperfenylalaninémie (HPA) alebo fenylketonúrie (FKU) u pacientov všetkých vekových kategórií. HPA a FKU sú spôsobené abnormálne vysokými hladinami fenylalanínu v krvi, ktoré môžu byť škodlivé. Sapropterin Dipharma znižuje tieto hladiny u niektorých pacientov, ktorí odpovedajú na BH4 a môže pomôcť zvýšiť množstvo fenylalanínu, ktoré môže obsahovať strava.

Tento liek sa tiež používa na liečbu dedičného ochorenia nazývaného nedostatok BH4 u pacientov všetkých vekových kategórií, pri ktorom telo nemôže produkovať dostatok BH4. Pretože hladiny BH4 sú príliš nízke, fenylalanín nie je využívaný správne a jeho hladiny stúpajú, čo môže viesť k škodlivým účinkom. Náhradou BH4, ktoré nemôže telo produkovať, znižuje Sapropterin Dipharma škodlivý nadbytok fenylalanínu v krvi a zvyšuje množstvo fenylalanínu tolerované v strave.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sapropterin Dipharma

Neužívajte Sapropterin Dipharma

- ak ste alergický na sapropterín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Sapropterin Dipharma, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, najmä:

- ak máte 65 rokov alebo viac,
- ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou,
- ak ste chorý, počas ochorenia sa odporúča konzultácia s lekárom, pretože krvné hladiny

- fenylalanínu sa môžu zvýšiť,
- ak máte sklon k záchvatom.

Ak ste liečený Sapropterin Dipharmaom, váš lekár vám bude vyšetrovať krv, aby si overil, koľko fenylalanínu a tyrozínu obsahuje a v prípade potreby sa môže rozhodnúť upraviť dávku Sapropterinu Dipharma, alebo vašu diétu.

V liečbe diétou musíte pokračovať tak, ako vám odporučil váš lekár. Bez porady s lekárom vašu diétu nemeňte. Aj keď užívate Sapropterin Dipharma, pokiaľ hladiny fenylalanínu v krvi nie sú dobre regulované, môžu sa u vás rozvinúť závažné neurologické problémy. Váš lekár má počas vašej liečby Sapropterinom Dipharma naďalej často sledovať vaše hladiny fenylalanínu v krvi, **aby sa zaručilo, že vaše hladiny fenylalanínu v krvi nebudú príliš vysoké ani príliš nízke.**

Iné lieky a Sapropterin Dipharma

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Svojmu lekárovi musíte oznámiť najmä, ak používate:

- levodopu (používanú na liečbu Parkinsonovej choroby)
- lieky na liečbu rakoviny (napríklad metotrexát)
- lieky na liečbu bakteriálnych infekcií (napríklad trimetoprim)
- lieky, ktoré spôsobujú rozšírenie krvných ciev (ako napríklad glyceryltrinitrát (GTN), izosorbiddinitrát (ISDN), nitroprusid sodný (SNP), molsidomin a minoxidil).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste tehotná, váš lekár vám povie, ako sa budú hladiny fenylalanínu správne kontrolovať. Ak sa tieto hladiny nebudú pred vašim otehotnením alebo po vašom otehotnení striktné kontrolovať, môže to byť škodlivé pre vás a vaše dieťa. Váš lekár bude sledovať pred tehotenstvom a počas tehotenstva obmedzenie príjmu fenylalanínu.

Ak prísna diéta dostatočne neznižuje množstvo fenylalanínu vo vašej krvi, váš lekár zváži, či musíte užívať tento liek.

Ak dojčíte, nemáte užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že by Sapropterin Dipharma ovplyvňoval schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Sapropterin Dipharma obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Sapropterin Dipharma

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Dávkovanie pre FKU

Odporúčaná počiatočná dávka Sapropterinu Dipharma u pacientov s FKU je 10 mg na každý kg telesnej hmotnosti. Sapropterin Dipharma užívajte ako jednorazovú dennú dávku spolu s jedlom na zvýšenie vstrebávania, každý deň v rovnakom čase, najlepšie ráno. Váš lekár vám môže dávku upraviť, zvyčajne v rozmedzí 5 a 20 mg na každý kg telesnej hmotnosti na deň, v závislosti od vášho zdravotného stavu.

Dávkovanie pre nedostatok BH4

Odporúčaná počiatočná dávka Sapropterinu Dipharma u pacientov s nedostatkom BH4 je 2 až 5 mg na každý kg telesnej hmotnosti. Sapropterin Dipharma užívajte spolu s jedlom na zvýšenie vstrebávania. Celkovú dennú dávku rozdeľte na 2 alebo 3 dávky užívané počas dňa. Váš lekár vám môže dávku upraviť až na 20 mg na každý kg telesnej hmotnosti na deň, v závislosti od vášho zdravotného stavu.

Tabuľka uvádza príklad ako vypočítať vhodnú dávku

Telesná hmotnosť (kg)	Počet 100 mg tabliet (dávka 10 mg/kg)	Počet 100 mg tabliet (dávka 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Spôsob podávania

U pacientov s fenylketonúriou sa celková denná dávka užíva jedenkrát denne v rovnakom čase, najlepšie ráno.

U pacientov s nedostatkom BH4 sa celková denná dávka delí na 2 alebo 3 dávky rozdelené počas dňa.

Použitie u všetkých pacientov

Predpísaný počet tabliet vložte do pohára alebo šálky s vodou, ako je to presne uvedené nižšie, a miešajte až do ich rozpustenia.

Rozpúšťanie tabliet môže trvať niekoľko minút. Tablety môžete rozdrviť, aby sa rozpustili rýchlejšie. V roztoku môžu byť viditeľné malé častice, ktoré neovplyvňujú účinnosť lieku. Rozpustený liek Sapropterin Dipharma vypite spolu s jedlom, v priebehu 15 až 20 minút od jeho prípravy.

Použitie u pacientov s telesnou hmotnosťou nad 20 kg

Tablety vložte do pohára alebo šálky (120 až 240 ml) s vodou a rozpustite jemným miešaním.

Použitie u detí s telesnou hmotnosťou do 20 kg

Dávka závisí od telesnej hmotnosti. Bude sa meniť spolu s tým, ako bude vaše dieťa rásť. Váš lekár vám oznámi:

- počet tabliet Sapropterinu Dipharma potrebný na jednu dávku,
- množstvo vody potrebné na zmiešanie jednej dávky Sapropterinu Dipharma,
- množstvo roztoku, ktoré budete musieť podať svojmu dieťaťu, aby sa dosiahla jeho predpísaná dávka.

Vaše dieťa musí vypiť roztok spolu s jedlom.

Podajte svojmu dieťaťu predpísané množstvo roztoku v priebehu 15 až 20 minút po rozpustení. Ak nemôžete podať svojmu dieťaťu dávku v priebehu 15 až 20 minút po rozpustení tabliet, budete musieť pripraviť nový roztok, pretože nespotrebovaný roztok sa nemá používať po uplynutí viac než 20 minút.

Materiály potrebné na prípravu a podanie dávky Sapropterinu Dipharma dieťaťu

- tablety Sapropterin Dipharmu v počte potrebnom na jednu dávku,
- pohár na liek s dielikmi označujúcimi 20, 40, 60 a 80 ml,
- pohár alebo šálka,
- malá lyžička alebo čistá pomôcka na miešanie,
- perorálna striekačka (s dielikmi po 1 ml) (10 ml striekačka na podávanie objemov \leq 10 ml a

20 ml striekačka na podávanie objemov > 10 ml).

Ak nemáte tieto materiály, požiadajte svojho lekára o šálku na liek na rozpúšťanie tabliet a 10 ml alebo 20 ml perorálnu striekačku.

Kroky na prípravu a užitie dávky:

- Vložte predpísaný počet tabliet do šálky na liek. Nalejte požadované množstvo vody do šálky na liek podľa pokynov vášho lekára (váš lekár vám napríklad povie, aby ste na rozpustenie jednej tablety Sapropterinu Dipharma použili 20 ml). Množstvo tekutiny musí zodpovedať množstvu, ktoré vám povie váš lekár. Miešajte malou lyžičkou alebo čistou pomôckou na miešanie, až kým sa tablety nerozpustia.
- Ak vám lekár povedal, aby ste podali iba časť roztoku, vložte koniec perorálnej injekčnej striekačky do šálky na liek. Pomalým ťahaním piesta natiahnite množstvo, ktoré vám povedal váš lekár.
- Pomalým stláčaním piesta preneste všetok roztok z perorálnej striekačky do pohára alebo šálky na podanie (ak vám lekár napríklad povie, že máte rozpustiť dve tablety Sapropterinu Dipharma v 40 ml vody a podať svojmu dieťaťu 30 ml, budete musieť použiť 20 ml perorálnu striekačku dvakrát, aby ste natiahli 30 ml (napríklad 20 ml + 10 ml) roztoku a preniesli ho do pohára alebo šálky na podanie). Na podávanie objemov ≤ 10 ml používajte 10 ml perorálnu striekačku a na podávanie objemov > 10 ml používajte 20 ml perorálnu striekačku.
- Ak je vaše dieťa príliš malé nato, aby pilo z pohára alebo šálky, môžete mu podať roztok priamo z perorálnej striekačky. Natiahnite predpísaný objem z roztoku pripraveného v šálke na liek a vložte koniec perorálnej striekačky do úst dieťaťa. Nasmerujte koniec perorálnej striekačky na niektoré líce. Pomalým stláčaním piesta po malých množstvách podajte postupne všetok roztok z perorálnej striekačky.
- Všetok zvyšný roztok zlikvidujte. Vyberte piest z tela perorálnej striekačky. Umyte obe časti perorálnej striekačky a šálku na liek teplou vodou a nechajte ich vysušiť na vzduchu. Keď bude perorálna striekačka suchá, vráťte piest späť do jej tela. Perorálnu striekačku a šálku na liek uložte na nasledujúce použitie.

Ak užijete viac Sapropterinu Dipharma, ako máte

Ak užijete viac Sapropterinu Dipharma, ako máte predpísané, môžu sa u vás objaviť vedľajšie účinky, ktoré môžu zahŕňať bolesť hlavy a závrat. Ak užijete viac Sapropterinu Dipharma, ako máte predpísané, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Sapropterin Dipharma

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Nasledujúcu dávku užite v obvyklom čase.

Ak prestanete užívať Sapropterin Dipharma

Neprestaňte užívať Sapropterin Dipharma bez predchádzajúcej porady so svojim lekárom, pretože hladiny fenylalanínu vo vašej krvi sa môžu zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Bolo hlásených niekoľko prípadov alergických reakcií (ako napríklad kožná vyrážka a závažné reakcie). Ich frekvencia je neznáma (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Ak zaznamenáte červené, svrbivé, vyvýšené oblasti (vyrážky), výtok z nosa, zrýchlený alebo nepravidelný pulz, opuch jazyka alebo hrdla, kýchanie, pískavé dýchanie, závažne sťažené dýchanie alebo závrate, môžete mať závažnú alergickú reakciu na liek. Ak zaznamenáte tieto príznaky,

okamžite kontaktujte svojho lekára.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
Bolesť hlavy a výtok z nosa.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
Bolesť v hrdle, kongescia nosnej sliznice alebo upchaný nos, kašeľ, hnačka, vracanie, bolesť žalúdka, príliš nízke hladiny fenylalanínu v krvných testoch, zažívacie ťažkosti a pocit nevoľnosti (nauzea) (pozri časť 2. „Upozornenia a opatrenia“).

Neznáme vedľajšie účinky (frekvenciu nemožno stanoviť z dostupných údajov)
Gastritída (zápal žalúdočnej sliznice), ezofagitída (zápal sliznice pažeráka).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Sapropterin Dipharma

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Sapropterin Dipharma obsahuje

- Liečivo je dihydrochlorid sapropterínu. Každá tableta obsahuje 100 mg dihydrochloridu sapropterínu, čo zodpovedá 77 mg sapropterínu.
- Ďalšie zložky sú manitol (E421), kros повідón typ A, kopovidón K 28, kyselina askorbová (E300), stearyl fumarát sodný, riboflavín (E101), bezvodý koloidný oxid kremičitý (E551).
Pozri časť 2. „Sapropterin Dipharma obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Sapropterin Dipharma a obsah balenia

Sapropterin Dipharma 100 mg rozpustné tablety sú takmer biele až sivobiele, približne 10 mm x 3,65 mm, s vyrazeným číslom „11“ na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane. Deliaci ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

Liek je dostupný vo fľašiach s detským bezpečnostným uzáverom so skrutkovacím uzáverom. Je balený po 30 alebo 120 rozpustných tabliet. Každá fľaša obsahuje vysušovadlo (silikagél).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Dipharma Arzneimittel GmbH
Offheimer Weg 33

65549 Limburg a. d. Lahn
Nemecko
Výrobca
Depo-Pack S.r.l.
Via Giovanni Morandi 28
21047 Saronno (VA)
Taliansko

alebo

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Sapropterin Dipharma 100 mg prášok na perorálny roztok Sapropterin Dipharma 500 mg prášok na perorálny roztok dihydrochlorid sapropterínu (sapropterin dihydrochloride)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Sapropterin Dipharma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Sapropterin Dipharma
3. Ako užívať Sapropterin Dipharma
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sapropterin Dipharma
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Sapropterin Dipharma a na čo sa používa

Sapropterin Dipharma obsahuje liečivo sapropterín, čo je syntetická kópia telu vlastnej látky, ktorá sa nazýva tetrahydrobiopterín (BH4). BH4 potrebuje telo na to, aby mohlo využiť aminokyselinu nazývanú fenylalanín na stavbu inej aminokyseliny nazývanej tyrozín.

Sapropterin Dipharma sa používa na liečbu hyperfenylalaninémie (HPA) alebo fenylketonúrie (FKU) u pacientov všetkých vekových kategórií. HPA a FKU sú spôsobené abnormálne vysokými hladinami fenylalanínu v krvi, ktoré môžu byť škodlivé. Sapropterin Dipharma znižuje tieto hladiny u niektorých pacientov, ktorí odpovedajú na BH4 a môže pomôcť zvýšiť množstvo fenylalanínu, ktoré môže obsahovať strava.

Tento liek sa tiež používa na liečbu dedičného ochorenia nazývaného nedostatok BH4 u pacientov všetkých vekových kategórií, pri ktorom telo nemôže produkovať dostatok BH4. Pretože hladiny BH4 sú príliš nízke, fenylalanín nie je využívaný správne a jeho hladiny stúpajú, čo môže viesť k škodlivým účinkom. Náhradou BH4, ktoré nemôže telo produkovať, znižuje Sapropterin Dipharma škodlivý nadbytok fenylalanínu v krvi a zvyšuje množstvo fenylalanínu tolerované v strave.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Sapropterin Dipharma

Neužívajte Sapropterin Dipharma

- ak ste alergický na sapropterín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Sapropterin Dipharma, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, najmä:

- ak máte 65 rokov alebo viac,
- ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou,

- ak ste chorý, počas ochorenia sa odporúča konzultácia s lekárom, pretože krvné hladiny fenylalanínu sa môžu zvýšiť,
- ak máte sklon k záchvatom.

Ak ste liečený Sapropterinom Dipharma, váš lekár vám bude vyšetrovať krv, aby si overil, koľko fenylalanínu a tyrozínu obsahuje a v prípade potreby sa môže rozhodnúť upraviť dávku Sapropterin Dipharmau alebo vašu diétu.

V liečbe diétou musíte pokračovať tak, ako vám odporučil váš lekár. Bez porady s lekárom vašu diétu nemeňte. Aj keď užívate Sapropterin Dipharma, pokiaľ hladiny fenylalanínu v krvi nie sú dobre regulované, môžu sa u vás rozvinúť závažné neurologické problémy. Váš lekár má počas vašej liečby Sapropterin Dipharmaom naďalej často sledovať vaše hladiny fenylalanínu v krvi, **aby sa zaručilo, že vaše hladiny fenylalanínu v krvi nebudú príliš vysoké ani príliš nízke.**

Iné lieky a Sapropterin Dipharma

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Svojmu lekárovi musíte oznámiť najmä, ak používate:

- levodopu (používanú na liečbu Parkinsonovej choroby)
- lieky na liečbu rakoviny (napríklad metotrexát)
- lieky na liečbu bakteriálnych infekcií (napríklad trimetoprim)
- lieky, ktoré spôsobujú rozšírenie krvných ciev (ako napríklad glyceryltrinitrát (GTN), izosorbid-dinitrát (ISDN), nitroprusid sodný (SNP), molsidomin a minoxidil).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste tehotná, váš lekár vám povie, ako sa budú hladiny fenylalanínu správne kontrolovať. Ak sa tieto hladiny nebudú pred vašim otehotnením alebo po vašom otehotnení striktné kontrolovať, môže to byť škodlivé pre vás a vaše dieťa. Váš lekár bude sledovať pred tehotenstvom a počas tehotenstva obmedzenie príjmu fenylalanínu.

Ak prísna diéta dostatočne neznižuje množstvo fenylalanínu vo vašej krvi, váš lekár zváži, či musíte užívať tento liek.

Ak dojčíte, nemáte užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že by Sapropterin Dipharma ovplyvňoval schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Sapropterin Dipharma obsahuje draslík

Sapropterin Dipharma 100 mg prášok na perorálny roztok

Tento liek obsahuje 0,3 mmol (11,7 mg) draslíka na jedno vrecko. Má sa vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka.

Sapropterin Dipharma 500 mg prášok na perorálny roztok

Tento liek obsahuje 1,6 mmol (62,6 mg) draslíka na jedno vrecko. Má sa vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka.

3. Ako užívať Sapropterin Dipharma

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Sapropterin Dipharma 500 mg je určený len pre pacientov s telesnou hmotnosťou nad 25 kg.

Dávkovanie pre FKU

Odporúčaná počiatočná dávka Sapropterinu Dipharma u pacientov s FKU je 10 mg na každý kg telesnej hmotnosti. Sapropterin Dipharma užívajte ako jednorazovú dennú dávku spolu s jedlom na zvýšenie vstrebávania, každý deň v rovnakom čase, najlepšie ráno. Váš lekár vám môže dávku upraviť, zvyčajne v rozmedzí 5 a 20 mg na každý kg telesnej hmotnosti na deň, v závislosti od vášho zdravotného stavu.

Dávkovanie pre nedostatok BH4

Odporúčaná počiatočná dávka Sapropterinu Dipharma u pacientov s nedostatkom BH4 je 2 až 5 mg na každý kg telesnej hmotnosti. Sapropterin Dipharma užívajte spolu s jedlom na zvýšenie vstrebávania. Celkovú dennú dávku rozdeľte na 2 alebo 3 dávky užívané počas dňa. Váš lekár vám môže dávku upraviť až na 20 mg na každý kg telesnej hmotnosti na deň, v závislosti od vášho zdravotného stavu.

Tabuľka uvádza príklad ako vypočítať vhodnú dávku

Telesná hmotnosť (kg)	Počet 100 mg vreciek (dávka 10 mg/kg)	Počet 100 mg vreciek (dávka 20 mg/kg)	Počet 500 mg vreciek (dávka 10 mg/kg)	Počet 500 mg vreciek (dávka 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

Spôsob podávania

U pacientov s fenylketonúriou sa celková denná dávka užíva jedenkrát denne v rovnakom čase, najlepšie ráno.

U pacientov s nedostatkom BH4 sa celková denná dávka delí na 2 alebo 3 dávky rozdelené počas dňa.

Použitie u pacientov s telesnou hmotnosťou nad 20 kg

Presvedčte sa že viete, akú dávku prášku Sapropterin Dipharma vám lekár predpísal.

Sapropterin Dipharma 100 mg prášok na perorálny roztok

Pri vyšších dávkach môže váš lekár predpísať aj prášok na perorálny roztok Sapropterinu Dipharma 500 mg.

Sapropterin Dipharma 500 mg prášok na perorálny roztok

Kvôli presnému dávkovaniu vám môže lekár predpísať aj Sapropterin Dipharma 100 mg prášok na perorálny roztok.

Musíte vedieť či máte na prípravu svojej dávky použiť prášok na perorálny roztok Sapropterin Dipharma 100 mg alebo 500 alebo obidva lieky.

Vrecko (vrecká) otvorte iba ak ste pripravení ich použiť.

Príprava vrecka (vreciek)

- Otvorte vrecko (vrecká) s práškom Sapropterin Dipharma na perorálny roztok preložením a roztrhnutím alebo odstrihnutím pozdĺž bodkovanej čiary v pravej hornej časti balenia.
- Vyprázdňte obsah vrecka (vreciek) do 120 ml až 240 ml vody. Po rozpustení prášku Sapropterin Dipharma vo vode musí byť roztok číry, bezfarebný až žltý.

Užívanie lieku

- Vypite roztok do 30 minút.

Použitie u detí s telesnou hmotnosťou do 20 kg

Na prípravu Sapropterin Dipharmau pre deti s telesnou hmotnosťou do 20 kg používajte iba 100 mg vrecká.

Dávka závisí od telesnej hmotnosti. Bude sa meniť spolu s tým, ako bude vaše dieťa rásť. Váš lekár vám oznámi:

- počet 100 mg vreciek Sapropterin Dipharmau potrebný na jednu dávku,
- množstvo vody potrebné na zmiešanie jednej dávky Sapropterin Dipharmau,
- množstvo roztoku, ktoré budete musieť podať svojmu dieťaťu, aby sa dosiahla jeho predpísaná dávka.

Vaše dieťa musí vypiť roztok spolu s jedlom.

Podajte svojmu dieťaťu predpísané množstvo roztoku v priebehu 30 minút po rozpustení. Ak nemôžete podať svojmu dieťaťu dávku v priebehu 30 minút po rozpustení prášku, budete musieť pripraviť nový roztok, pretože nespotrebovaný roztok sa nemá používať po uplynutí viac než 30 minút.

Materiály potrebné na prípravu a podanie dávky Sapropterinu Dipharma dieťaťu

- 100 mg vrecko Sapropterin Dipharmau, v počte potrebnom na jednu dávku,
- pohár na liek s dielikmi označujúcimi 20, 40, 60 a 80 ml,
- pohár alebo šálka,
- malá lyžička alebo čistá pomôcka na miešanie,
- perorálna striekačka (s dielikmi po 1 ml) (10 ml striekačka na podávanie objemov \leq 10 ml a 20 ml striekačka na podávanie objemov $>$ 10 ml).

Ak nemáte tieto materiály, požiadajte svojho lekára o šálku na liek na rozpúšťanie prášku a 10 ml alebo 20 ml perorálnu striekačku.

Kroky na prípravu a užitie dávky:

- Vložte predpísaný počet 100 mg vreciek Sapropterinu Dipharma do šálky na liek. Nalejte požadované množstvo vody do šálky na liek podľa pokynov vášho lekára (váš lekár vám napríklad povie, aby ste na rozpustenie jedného vrecka Sapropterinu Dipharma použili 20 ml). Množstvo tekutiny musí zodpovedať množstvu, ktoré vám povie váš lekár. Miešajte malou lyžičkou alebo čistou pomôckou na miešanie, až kým sa prášok nerozpustí. Po rozpustení prášku vo vode musí byť roztok číry, bezfarebný až žltý.
- Ak vám lekár povedal, aby ste podali iba časť roztoku, vložte koniec perorálnej injekčnej striekačky do šálky na liek. Pomalým ťahaním piesta natiahnite množstvo, ktoré vám povedal váš lekár.
- Pomalým stláčaním piesta preneste všetok roztok z perorálnej striekačky do pohára alebo šálky na podanie (ak vám lekár napríklad povie, že máte rozpustiť dve 100 mg vrecká Sapropterinu Dipharma v 40 ml vody a podať svojmu dieťaťu 30 ml, budete musieť použiť 20 ml perorálnu striekačku dvakrát, aby ste natiahli 30 ml (napríklad 20 ml + 10 ml) roztoku a preniesli ho do pohára alebo šálky na podanie). Na podávanie objemov \leq 10 ml používajte 10 ml perorálnu striekačku a na podávanie objemov $>$ 10 ml používajte 20 ml perorálnu striekačku.
- Ak je vaše dieťa príliš malé nato, aby pilo z pohára alebo šálky, môžete mu podať roztok priamo z perorálnej striekačky. Natiahnite predpísaný objem z roztoku pripraveného v šálke na liek a vložte koniec perorálnej striekačky do úst dieťaťa. Nasmerujte koniec perorálnej striekačky na niektoré líce. Pomalým stláčaním piesta po malých množstvách podajte postupne všetok roztok z perorálnej striekačky.
- Všetok zvyšný roztok zlikvidujte. Vyberte piest z tela perorálnej striekačky. Umyte obe časti perorálnej striekačky a šálku na liek teplou vodou a nechajte ich vysušiť na vzduchu. Keď bude perorálna striekačka suchá, vráťte piest späť do jej tela. Perorálnu striekačku a šálku na liek uložte na nasledujúce použitie.

Ak užijete viac Sapropterinu Dipharma, ako máte

Ak užijete viac Sapropterinu Dipharma, ako máte predpísané, môžu sa u vás objaviť vedľajšie účinky, ktoré môžu zahŕňať bolesť hlavy a závrat. Ak užijete viac Sapropterinu Dipharma, ako máte predpísané, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Sapropterin Dipharma

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Nasledujúcu dávku užite v obvyklom čase.

Ak prestanete užívať Sapropterin Dipharma

Neprestaňte užívať Sapropterin Dipharma bez predchádzajúcej porady so svojim lekárom, pretože hladiny fenylalanínu vo vašej krvi sa môžu zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Bolo hlásených niekoľko prípadov alergických reakcií (ako napríklad kožná vyrážka a závažné reakcie). Ich frekvencia je neznáma (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Ak zaznamenáte červené, svrbivé, vyvýšené oblasti (vyrážky), výtok z nosa, zrýchlený alebo nepravidelný pulz, opuch jazyka alebo hrdla, kýchanie, pískavé dýchanie, závažne sťažené dýchanie alebo závrate, môžete mať závažnú alergickú reakciu na liek. Ak zaznamenáte tieto príznaky, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Bolesť hlavy a výtok z nosa.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Bolesť v hrdle, kongescia nosnej sliznice alebo upchaný nos, kašeľ, hnačka, vracanie, bolesť žalúdka, príliš nízke hladiny fenylalanínu v krvných testoch, zažívacie ťažkosti a pocit nevoľnosti (nauzea) (pozri časť 2. „Upozornenia a opatrenia“).

Neznáme vedľajšie účinky (frekvenciu nemožno stanoviť z dostupných údajov)

Gastritída (zápal žalúdočnej sliznice), ezofagitída (zápal sliznice pažeráka).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Sapropterin Dipharma

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vrecku a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Sapropterin Dipharma obsahuje

- Účinnou látkou je dihydrochlorid sapropterínu.
Sapropterin Dipharma 100 mg: Každé vrecko obsahuje 100 mg dihydrochloridu sapropterínu, čo zodpovedá 77 mg sapropterínu.
Sapropterin Dipharma 500 mg: Každé vrecko obsahuje 500 mg dihydrochloridu sapropterínu, čo zodpovedá 384 mg sapropterínu.
- Ďalšie zložky sú manitol (E421), citrát draselný (E332), sukralóza (E955), kyselina askorbová (E300). Pozri časť 2. „Sapropterin Dipharma obsahuje draslík“.

Ako vyzerá Sapropterin Dipharma a obsah balenia

Prášok na perorálny roztok je biely až svetložltý prášok. Prášok je naplnený do vreciek s jednotlivou dávkou obsahujúcou 100 mg alebo 500 mg dihydrochloridu sapropterínu.

Balenia po 30 vreciek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

alebo

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.