PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sapropterin Dipharma 100 mg tablete za peroralno raztopino

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta za peroralno raztopino vsebuje 100 mg sapropterinijevega diklorida (sapropterin dihydrochloride), kar ustreza 77 mg sapropterina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta za peroralno raztopino

Belkaste do svetlo rumene, okrogla tableta velikosti približno 10 mm x 3,65 mm z vtisnjeno oznako "11" na eni strani in zarezo na drugi strani.

Zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sapropterin Dipharma je indicirano za zdravljenje hiperfenilalaninemije (HPA) pri odraslih in pediatričnih bolnikih vseh starosti, s fenilketonurijo (PKU), ki so se odzvali na tako zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Sapropterin Dipharma je indicirano tudi za zdravljenje hiperfenilalaninemije (HPA) pri odraslih in pediatričnih bolnikih vseh starosti s pomanjkanjem tetrahidrobiopterina (BH4), ki so se odzvali na tako zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s sapropterinijevim dikloridom mora vpeljati in nadzorovati zdravnik z izkušnjami na področju zdravljenja PKU in pomanjkanja BH4.

Da bi zagotovili ustrezen nadzor ravni fenilalanina v krvi in prehransko uravnoteženost, je med zdravljenjem s tem zdravilom potreben dejaven nadzor vnosa fenilalanina s hrano in skupne zaužite količine beljakovin.

HPA, do katere pride zaradi PKU ali zaradi pomanjkanja BH4, je kronično obolenje, zato je zdravilo Sapropterin Dipharma po tem, ko je bil odziv na zdravljenje dokazan, namenjeno dolgotrajni uporabi (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

PKU
Začetni odmerek sapropterinijevega diklorida pri odraslih in pediatričnih bolnikih s PKU je 10 mg/kg telesne mase enkrat dnevno. Da bi dosegli in ohranjali ustrezne ravni fenilalanina v krvi, je treba odmerek prilagoditi po navodilih zdravnika, običajno v območju od 5 do 20 mg/kg/dan.

Pomanjkanje BH4

Začetni celotni dnevni odmerek sapropterinijevega diklorida pri odraslih in pediatričnih bolnikih s pomanjkanjem BH4 je 2 do 5 mg/kg telesne mase. Odmerek bo morda treba prilagoditi do skupno največ 20 mg/kg na dan.

Zdravilo Sapropterin Dipharma je na voljo v obliki 100 mg tablet. Na podlagi telesne mase izračunani dnevni odmerek je treba zaokrožiti na najbližji večkratnik števila 100. Na primer, izračunani dnevni odmerek od 401 do 450 mg je treba zaokrožiti navzdol na 400 mg, kar ustreza odmerku 4 tablet. Izračunani dnevni odmerek od 451 mg do 499 mg je treba zaokrožiti navzgor na 500 mg, kar ustreza odmerku 5 tablet.

Prilagajanje odmerka
Zdravljenje s sapropterinom lahko zniža ravni fenilalanina v krvi pod zaželeno terapevtsko raven. Morda bo treba prilagoditi odmerek sapropterinijevega diklorida ali spremeniti vnos fenilalanina s hrano, da se dosežejo in vzdržujejo ravni fenilalanina v krvi v želenem terapevtskem razponu.

Raven fenilalanina in tirozina v krvi je treba preveriti, zlasti pri pediatrični populaciji, en do dva tedna po vsaki prilagoditvi odmerka, nato pa pogosto spremljati pod vodstvom lečečega zdravnika.

Če z zdravljenjem s sapropterinijevim dikloridom ne dosežemo ustreznega nadzora nad ravnmi fenilalanina v krvi, je treba pred prilagoditvijo odmerka sapropterina preveriti bolnikovo upoštevanje predpisanega zdravljenja in njegovo prehrano.

Zdravljenje se lahko prekine le pod nadzorom zdravnika. Morda bo potrebno pogostejše spremljanje, saj se lahko ravni fenilalanina v krvi zvišajo. Morda bo treba prilagoditi prehrano, da se ohranijo ravni fenilalanina v krvi v želenem terapevtskem razponu.

Ugotavljanje odziva na zdravljenje
Zelo pomembno je, da z zdravljenjem začnemo čim prej, da se izognemo pojavu ireverzibilnih kliničnih manifestacij nevroloških motenj pri pediatričnih bolnikih ter kognitivnih pomanjkljivosti in psihiatričnih motenj pri odraslih zaradi trajno povišanih ravni fenilalanina v krvi.

Odziv na to zdravilo se določa z znižanjem ravni fenilalanina v krvi. Raven fenilalanina v krvi je treba preveriti pred začetkom dajanja sapropterinijevega diklorida in po enem tednu uporabe v priporočenem začetnem odmerku. Če se ugotovi nezadovoljivo znižanje ravni fenilalanina v krvi je odmerek mogoče tedensko povečevati do največ 20 mg/kg/dan z nadaljnjim tedenskim spremljanjem ravni fenilalanina v krvi v obdobju enega meseca. V tem obdobju je treba vnos fenilalanina s hrano vzdrževati na konstantni ravni.

Zadovoljiv odziv je opredeljen kot ≥ 30-odstotno znižanje ravni fenilalanina v krvi ali doseganje ciljnih terapevtskih vrednosti fenilalanina v krvi, ki jih je za posameznega bolnika določil lečeči zdravnik. Bolnike, pri katerih v opisanem enomesečnem preizkusnem obdobju te stopnje odziva ni bilo mogoče doseči, je treba šteti za neodzivne. Teh bolnikov ne smemo zdraviti s sapropterinijevim dikloridom, dajanje sapropterinijevega diklorida pa je treba prekiniti.

Ko ugotovimo odziv na zdravilo, lahko odmerek prilagajamo v razponu od 5 do 20 mg/kg/dan, glede na odziv na zdravljenje.

Priporočljivo je, da se ravni fenilalanina in tirozina v krvi preverijo en ali dva tedna po vsaki prilagoditvi odmerka in se nato pogosto spremljajo pod vodstvom lečečega zdravnika.
Bolniki, ki se zdravijo s sapropterinijevim dikloridom, morajo nadaljevati s prehrano z omejenim vnosom fenilalanina, potrebujejo pa tudi redna klinična preverjanja (kot je spremljanje ravni fenilalanina in tirozina v krvi, vnosa hranil in psihomotoričnega razvoja).

Posebne populacije
Starejši bolniki
Varnost in učinkovitost sapropterinijevega diklorida pri bolnikih, starejših od 65 let, nista bili dokazani. Pri predpisovanju starejšim bolnikom je potrebna previdnost.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter
Varnost in učinkovitost sapropterinijevega diklorida pri bolnikih z ledvično ali jeterno insuficienco nista bili dokazani. Pri predpisovanju zdravila takim bolnikom je potrebna previdnost.

Pediatrična populacija
Odmerjanje je enako pri odraslih, otrocih in mladostnikih.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tablete Sapropterin Dipharma je treba jemati ob obroku, da se poveča absorpcija.

Bolnikom s PKU je treba zdravilo Sapropterin Dipharma dajati v enkratnem dnevnem odmerku, vsak dan ob istem času, najbolje zjutraj.

Pri bolnikih s pomanjkanjem BH4 razdelite celoten dnevni odmerek na 2 ali 3 odmerke, porazdeljene čez dan.

Predpisano število tablet je treba dati v kozarec ali skodelico vode ali jabolčnega soka in mešati, dokler se ne raztopijo. Traja lahko nekaj minut, da se tablete raztopijo. Da se tablete hitreje raztopijo, jih lahko zdrobite. V raztopini lahko ostanejo vidni majhni delci, ki ne bodo vplivali na učinkovitost zdravila. Raztopino je treba popiti v 15 do 20 minutah.
Sapropterin Dipharma tablete za peroralno raztopino lahko tudi zdrobite in jih nato vmešate v majhno količino mehke hrane, kot je jabolčna čežana ali puding.

Predpisani odmerek zdravila Sapropterin Dipharma tablete za peroralno raztopino, raztopljen v vodi, kot je opisano zgoraj, se lahko daje prek enteralne hranilne cevke ≥4 Fr (francoska katetrska lestvica). Pri dajanju zdravila upoštevajte navodila proizvajalca hranilne cevke. Da bi zagotovili ustrezno odmerjanje, je treba po dajanju peroralne raztopine enteralno hranilno cevko sprati z vodo. Za več podrobnosti glejte poglavje 6.6.

Bolniki s telesno maso nad 20 kg
Predpisano število tablet je treba dati v kozarec ali skodelico s 60 do 240 ml vode ali jabolčnega soka in mešati, dokler se ne raztopijo.

Otroci s telesno maso do 20 kg
Merilni pripomočki, ki so potrebni za odmerjanje pri otrocih s telesno maso do 20 kg (tj. merica z oznakami za 20, 40, 60, 80 ml; 10-ml in 20-ml brizge za peroralno dajanje z oznakami po 1 ml), niso vključeni v pakiranje zdravila Sapropterin Dipharma. Ti pripomočki so na voljo v specializiranih pediatričnih centrih za prirojene presnovne motnje, kjer jih dobijo negovalci bolnikov.

Odvisno od odmerka (v mg/kg/dan) je treba ustrezno število tablet raztopiti v volumnu vode ali jabolčnega soka, kot je prikazano v preglednicah 1–4, pri čemer se volumen raztopine za uporabo izračuna glede na predpisani skupni dnevni odmerek. Predpisano število tablet za odmerek 2, 5, 10 in 20 mg/kg/dan je treba dati v merico (ki ima ustrezne oznake za 20, 40, 60 in 80 ml) s količino vode ali jabolčnega soka, navedeno v preglednicah 1–4, in jih mešati, dokler se ne raztopijo. Pri odmerkih 100 mg in večkratnikih 100 mg, lahko tablete za peroralno raztopino vmešate tudi v majhno količino mehke hrane, kot je jabolčna čežana ali puding.

Če je treba uporabiti le del te raztopine, je treba z brizgo za peroralno dajanje odvzeti potrebni volumen raztopine za dajanje. Raztopino lahko nato prenesete v drugo merico za dajanje zdravila. Za majhne dojenčke lahko uporabite brizgo za peroralno dajanje. Za dajanje količin ≤ 10 ml je treba uporabiti 10-ml brizgo za peroralno dajanje, za dajanje količin > 10 ml pa 20-ml brizgo za peroralno dajanje.

Preglednica 1: preglednica za odmerjanje 2 mg/kg na dan za otroke s telesno maso do 20 kg

Telesna masa (kg)	Celotni odmerek (mg/dan)	Število tablet, ki jih je treba raztopiti (samo jakost 100 mg)	Volumen raztopine (ml)	Volumen raztopine za dajanje (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

*Odraža volumen celotnega dnevnega odmerka.
Neuporabljeno pripravljeno raztopino po 20 minutah zavrzite.

Preglednica 2: preglednica za odmerjanje 5 mg/kg na dan za otroke s telesno maso do 20 kg

Telesna masa (kg)	Celotni odmerek (mg/dan)	Število tablet, ki jih je treba raztopiti (samo jakost 100 mg)	Volumen raztopine (ml)	Volumen raztopine za dajanje (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

*Odraža volumen celotnega dnevnega odmerka.
Neuporabljeno pripravljeno raztopino po 20 minutah zavrzite.

Preglednica 3: preglednica za odmerjanje 10 mg/kg na dan za otroke s telesno maso do 20 kg

Telesna masa (kg)	Celotni odmerek (mg/dan)	Število tablet, ki jih je treba raztopiti (samo jakost 100 mg)	Volumen raztopine (ml)	Volumen raztopine za dajanje (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

*Odraža volumen celotnega dnevnega odmerka.
Neuporabljeno pripravljeno raztopino po 20 minutah zavrzite.

Preglednica 4: preglednica za odmerjanje 20 mg/kg na dan za otroke s telesno maso do 20 kg

Telesna masa (kg)	Celotni odmerek (mg/dan)	Število tablet, ki jih je treba raztopiti (samo jakost 100 mg)	Volumen raztopine (ml)	Volumen raztopine za dajanje (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

*Odraža volumen celotnega dnevnega odmerka.
Neuporabljeno pripravljeno raztopino po 20 minutah zavrzite.

Za čiščenje je treba odstraniti bat s telesa brizge za peroralno dajanje. Oba dela brizge za peroralno dajanje in merico je treba umiti s toplo vodo in posušiti na zraku. Ko je brizga za peroralno dajanje

suha, je treba bat vstaviti nazaj v telo brizge. Brizgo za peroralno dajanje in merico shranite za naslednjo uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vnos s prehrano

Bolniki, ki se zdravijo s sapropterinijevim dikloridom, morajo nadaljevati s prehrano z omejenim vnosom fenilalanina, potrebujejo pa tudi redna klinična preverjanja (kot je spremljanje ravni fenilalanina in tirozina v krvi, vnosa hranil in psihomotoričnega razvoja).

Nizke ravni fenilalanina in tirozina v krvi

Trajna ali ponavljajoča se motnja presnovne poti fenilalanin-tirozin-dihidroksi-L-fenilalanin (DOPA) lahko povzroči nezadostno sintezo beljakovin in nevrotransmiterjev v telesu. Dolgotrajna izpostavljenost nizkim ravnem fenilalanina in tirozina v krvi v otroštvu je bila povezana z oslabljenim razvojem živčevja. Da bi zagotovili ustrezen nadzor ravni fenilalanina in tirozina v krvi in prehransko uravnoteženost, je med jemanjem sapropterinijevega diklorida potreben dejaven nadzor vnosa fenilalanina in skupnega vnosa beljakovin s prehrano.

Zdravstvene motnje

Med boleznijo se priporoča posvetovanje z zdravnikom, saj se lahko raven fenilalanina v krvi poveča.

Pojav konvulzij

Pri predpisovanju sapropterinijevega diklorida bolnikom, ki se zdravijo z levodopo, je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi levodope in saproterina pri bolnikih s pomanjkanjem BH4 so opazili primere konvulzij, poslabšanja konvulzij ter povečano dražljivost in vznemirjenost (glejte poglavje 4.5).

Prekinitev zdravljenja

Po prekinitvi zdravljenja se lahko pojavi nasprotni odziv (rebound), in sicer kot zvišanje ravni fenilalanina v krvi nad ravni, ki so bile ugotovljene pred zdravljenjem.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Čeprav sočasno jemanje zaviralcev dihidrofolat reduktaze (npr. metotreksata, trimetoprima) ni bilo raziskano, lahko taka zdravila motijo presnovo BH4. Pri uporabi takšnih zdravil med jemanjem sapropterinijevega diklorida je priporočljiva previdnost.

BH4 je kofaktor encima dušikov oksid sintetaza. Previdnost je priporočljiva pri sočasni uporabi sapropterinijevega diklorida z vsemi zdravili, ki povzročajo vazodilatacijo, vključno s tistimi, ki se uporabljajo topično, saj vplivajo na presnovo ali delovanje dušikovega oksida (NO), vključno s klasičnimi donorji NO (npr. gliceriltrinitrat (GTN), izosorbid dinitrat (ISDN), natrijev nitroprusid (SNP), molsidomin), zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5) in minoksidilom.

Pri predpisovanju sapropterinijevega diklorida bolnikom, ki se zdravijo z levodopo, je potrebna previdnost. Pri bolnikih s pomanjkanjem BH4 so med sočasnim dajanjem levodope in sapropterina opazili primere konvulzij, poslabšanja konvulzij ter povečane razdražljivosti in preobčutljivosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi sapropterinijevega diklorida pri nosečnicah je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Z boleznijo povezani podatki o tveganju za mater in/ali zarodek in plod, ki so na voljo iz medlaboratorijske študije fenilketonurije pri materah (Maternal Phenylketonuria Collaborative Study), ki je vključevala zmerno število nosečnosti in živorojenih otrok (med 300 in 1.000) pri ženskah, prizadetih s PKU, so pokazali, da so nenadzorovane ravni fenilalanina nad 600 µmol/l povezane z zelo visoko incidenco nevrološkega, srčnega, obraznega dismorfizma in rastnih anomalij.

Zato je treba raven fenilalanina v krvi matere pred in med nosečnostjo strogo nadzorovati. Če ravni fenilalanina pri materi niso strogo nadzorovane pred in med nosečnostjo, je to lahko škodljivo za mater in plod. Omejitev vnosa fenilalanina s hrano pred in med nosečnostjo pod nadzorom zdravnika je prva izbira zdravljenja za to skupino bolnic.

Uporaba sapropterinijevega diklorida lahko pride v poštev le, če strogo nadzorovana dieta ne zmanjša ustrezno ravni fenilalanina v krvi. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Ni znano, ali se sapropterin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Sapropterinijevega diklorida se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

V predkliničnih študijah niso opazili učinkov sapropterina na plodnost moških in žensk.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Sapropterin Dipharma nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Približno 35 % od 579 bolnikov, starih 4 leta in več, ki so v kliničnih preskušanjih za sapropterin prejemali zdravljenje s sapropterinijevim dikloridom (5 do 20 mg/kg/dan), je imelo neželene učinke. Najpogosteje poročana neželena učinka sta glavobol in rinoreja.

V nadaljnjem kliničnem preskušanju je približno 30 % od 27 otrok, mlajših od 4 let, ki so prejemali zdravljenje s sapropterinijevim dikloridom (10 ali 20 mg/kg/dan), imelo neželene učinke. Najpogosteje poročani neželeni učinki so "znižana raven aminokislin" (hipofenilalaninemija), bruhanje in rinitis.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

V ključnih kliničnih preizkušanjih in v obdobju trženja zdravilaso bili ugotovljeni naslednji neželeni učinki.

Za izraze pogostnosti, uporabljene v nadaljevanju, veljajo naslednje opredelitve: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Bolezni imunskega sistema
neznana pogostnost: preobčutljivostne reakcije (vključno z resnimi alergijskimi reakcijami) in izpuščaj

Presnovne in prehranske motnje
pogosti: hipofenilalaninemija

Bolezni živčevja
zelo pogosti: glavobol

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
zelo pogosti: rinoreja
pogosti: bolečine v žrelu in grlu, zamašen nos, kašelj

Bolezni prebavil
pogosti: driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija, navzea
neznana pogostnost: gastritis, ezofagitis

Pediatrična populacija

Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih so bili v bistvu podobni tistim pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Po dajanju sapropterinijevega diklorida nad priporočenim največjim odmerkom 20 mg/kg/dan so poročali o glavobolu in omotici. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora biti usmerjeno k simptomom. V študiji z enkratnim supraterapevtskim odmerkom 100 mg/kg (petkrat večji odmerek od največjega priporočenega) so opazili skrajšanje intervala QT (–8,32 ms). To je treba upoštevati pri obravnavi bolnikov, ki že imajo skrajšan interval QT (npr. bolniki z družinskim sindromom kratkega intervala QT).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX07

Mehanizem delovanja

Hiperfenilalaninemija (HPA) je diagnosticirana kot nenormalno zvišanje ravni fenilalanina v krvi in je običajno posledica avtosomno recesivnih mutacij v genih, ki kodirajo encim fenilalanin hidroksilaza (v primeru fenilketonurije, PKU) ali encime, ki sodelujejo pri biosintezi ali regeneraciji 6R-

tetrahidrobiopterina (6R-BH4) (v primeru pomanjkanja BH4). Pomanjkanje BH4 je skupina motenj, ki izhajajo iz mutacij ali delecij v genih, ki kodirajo enega od petih encimov, ki sodelujejo pri biosintezi ali recikliranju BH4. V obeh primerih se fenilalanin ne more učinkovito pretvoriti v aminokislino tirozin, kar vodi do povečanja ravni fenilalanina v krvi.

Sapropterin je sintetična različica naravno prisotnega 6R-BH4, ki je kofaktor hidroksilaz za fenilalanin, tirozin in triptofan.

Razlog za dajanje sapropterinijevega diklorida pri bolnikih s PKU, ki se odzivajo na BH4, je okrepitev aktivnosti okvarjene fenilalanin hidroksilaze in s tem okrepitev ali obnovitev oksidativne presnove fenilalanina v zadostni meri za znižanje ali vzdrževanje ravni fenilalanina v krvi, preprečevanje ali zmanjšanje nadaljnjega kopičenja fenilalanina in okrepitev tolerance za vnos fenilalanina s prehrano. Razlog za dajanje sapropterinijevega diklorida pri bolnikih s pomanjkanjem BH4 je nadomestitev pomanjkljive ravni BH4, s čimer se obnovi aktivnost fenilalanin hidroksilaze.

Klinična učinkovitost in varnost

Program kliničnega razvoja III. faze za sapropterin je vključeval 2 randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s PKU. Rezultati teh študij kažejo učinkovitost sapropterina pri zniževanju ravni fenilalanina v krvi in povečanju tolerance za fenilalanin, ki je vnesen s hrano.

Pri 88 osebah s slabo nadzorovano PKU, ki so imele ob presejanju povišane ravni fenilalanina v krvi, je sapropterinijev diklorid v odmerku 10 mg/kg na dan značilno znižal ravni fenilalanina v krvi v primerjavi s placebom. Izhodiščne ravni fenilalanina v krvi za skupino, zdravljeno s sapropterinom, in skupino, ki je prejemala placebo, so bile podobne, s povprečno ± SD izhodiščno vrednostjo fenilalanina v krvi 843 ± 300 µmol/l oziroma 888 ± 323 µmol/l. Povprečno ± SD znižanje ravni fenilalanina v krvi od izhodiščne vrednosti na koncu 6-tedenskega obdobja študije je bilo 236 ± 257 µmol/l za skupino, zdravljeno s sapropterinom (n = 41), v primerjavi s povečanjem za 2,9 ± 240 µmol/l za placebo skupino (n = 47) ($p < 0,001$). Ob koncu šest tedenskega obdobja študije se je pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo fenilalanina v krvi ≥ 600 µmol/l izkazalo, da je 41,9 % (13/31) izmed tistih, ki so prejemali sapropterin, in 13,2 % (5/38) izmed tistih, ki so prejemali placebo, imelo raven fenilalanina v krvi < 600 µmol/l ($p = 0,012$).

V ločeni, 10 tednov trajajoči, s placebom nadzorovani študiji, je bilo 45 bolnikov s PKU, pri katerih je bila raven fenilalanina v krvi nadzorovana s stalno prehrano z omejeno količino fenilalanina (raven fenilalanina v krvi ob vključitvi v študijo ≤ 480 µmol/l) v razmerju 3:1 naključno razporejenih v skupino, ki je prejemala sapropterinijev diklorid v odmerku 20 mg/kg/dan (n = 33) ali placebo (n = 12). Po treh tednih zdravljenja s sapropterinijevim dikloridom v odmerku 20 mg/kg/dan so se vrednosti fenilalanina v krvi značilno znižale; povprečno ± SD znižanje ravni fenilalanina v krvi glede na izhodiščno vrednost v tej skupini je bilo 149 ± 134 µmol/l ($p < 0,001$). Po treh tednih so osebe v obeh skupinah (v tisti, ki je prejemala sapropterin in tisti, ki je prejemala placebo) nadaljevale s svojo prehrano z omejeno količino fenilalanina, vnos fenilalanina s hrano pa se je povečeval ali zmanjševal z uporabo standardiziranih fenilalaninskih dodatkov, z namenom, da bi raven fenilalanina v krvi vzdrževali na vrednosti < 360 µmol/l. V skupini, ki je prejemala sapropterin, je bila ugotovljena značilna razlika v prehranski toleranci za fenilalanin v primerjavi s skupino, ki je prejemala placebo. Povprečna vrednost ± SD povečanja tolerance za fenilalanin v hrani je bila 17,5 ± 13,3 mg/kg/dan v skupini, ki je prejemala sapropterinijev diklorid v odmerku 20 mg/kg/dan, v primerjavi z vrednostjo 3,3 ± 5,3 mg/kg/dan v skupini, ki je prejemala placebo ($p = 0,006$). V skupini, ki je prejemala sapropterin, je bila povprečna ± SD skupna toleranca za fenilalanin v hrani 38,4 ± 21,6 mg/kg/dan med zdravljenjem z 20 mg/kg/dan sapropterinijevega diklorida, v primerjavi s 15,7 ± 7,2 mg/kg/dan pred zdravljenjem.

Pediatrična populacija

Varnost, učinkovitost in populacijsko farmakokinetiko sapropterina so pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 7 let, preučevali v dveh odprtih študijah.

Prva študija je bila multicentrična, odprta, randomizirana, nadzorovana študija pri otrocih, mlajših od 4 let, s potrjeno diagnozo PKU. V 26-tedenskem obdobju študije je bilo 56 pediatričnih bolnikov s PKU, mlajših od 4 let, randomiziranih v razmerju 1:1 tako, da so prejemali bodisi 10 mg/kg/dan sapropterina in dieto z omejenim vnosom fenilalanina (n = 27) bodisi samo dieto z omejenim vnosom (n = 29).

Predvideno je bilo, da so se v 26-tedenskem obdobju študije z nadzorovanim vnosom s prehrano pri vseh bolnikih vzdrževale ravni fenilalanina v krvi v razponu 120–360 µmol/l (opredeljeno kot ≥ 120 do < 360 µmol/l). Če se po približno 4 tednih bolnikova toleranca za fenilalanin ni povečala za 20 % glede na izhodiščno vrednost, je bil odmerek sapropterina v enem samem koraku povečan na 20 mg/kg/dan.
Rezultati te študije so pokazali, da je dnevno odmerjanje 10 ali 20 mg/kg/dan sapropterina v povezavi z dieto z omejenim vnosom fenilalanina privedlo do statistično značilnih izboljšav tolerance na fenilalanin v hrani, v primerjavi izključno omejitvijo vnosa fenilalanina pri vzdrževanju ravni fenilalanina v krvi v ciljnem razponu (≥ 120 do < 360 µmol/l). Prilagojena povprečna prehranska toleranca za fenilalanin je bila v skupini, ki je prejemala sapropterin v povezavi z dieto z omejitvijo fenilalanina, 80,6 mg/kg/dan in je bila statistično značilno večja (p < 0,001) od prilagojene povprečne prehranske tolerance za fenilalanin v skupini, ki se je zdravila le z dieto z omejenim vnosom fenilalanina (50,1 mg/kg/dan). V podaljšanem obdobju kliničnega preskušanja so bolniki vzdrževali prehransko toleranco za fenilalanin, medtem ko so prejemali sapropterin v povezavi z dieto z omejenim vnosom fenilalanina, kar je pokazalo trajno korist prek obdobja 3,5 let.

Druga študija je bila multicentrična, nenadzorovana, odprta študija, zasnovana za oceno varnosti in učinkovitosti za ohranjanje nevrokognitivne funkcije pri jemanju sapropterina v odmerku 20 mg/kg/dan v kombinaciji z dieto z omejenim vnosom fenilalanina pri otrocih s PKU, ki so bili ob vključitvi v študijo stari manj kot 7 let. V 1. delu študije (obdobje 4 tednov) se je ocenil odziv bolnikov na sapropterin, v 2. delu študije (obdobje do 7 let nadaljnjega spremljanja) pa se je z meritvami glede na starost ovrednotila nevrokognitivna funkcija in spremljala dolgoročna varnost bolnikov z ugotovljenim odzivom na sapropterin. Bolniki s predhodno obstoječo nevrokognitivno prizadetostjo (IQ < 80) so bili izključeni iz študije. V 1. del študije je bilo vključenih 93 bolnikov, v drugi del pa 65 bolnikov, od katerih je 49 (75 %) bolnikov študijo zaključilo, pri čemer so se pri 27 (42 %) bolnikih v 7. letu pridobili podatki o skupni vrednosti IQ (FSIQ – Full Scale IQ).

Povprečni indeksi prehranskega nadzora so se vzdrževali med 133 µmol/L in 375 µmol/L fenilalanina v krvi za vse starostne skupine ob vseh časovnih točkah. V izhodišču so bile povprečne ocene po lestvicah Bayley-III (102, SD = 9,1; n = 27), WPPSI-III (101, SD = 11; n = 34) in WISC-IV (113, SD = 9,8; n = 4) znotraj povprečnega razpona za normativno populacijo.

Pri 62 bolnikih z vsaj dvema ocenama vrednosti FSIQ je spodnja meja 95-odstotnega intervala zaupanja povprečne spremembe v povprečnem 2-letnem obdobju znašala –1,6 točke, v okviru klinično pričakovane variacije ± 5 točk. Pri dolgotrajni uporabi sapropterina pri otrocih, mlajših od 7 let, niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Pri bolnikih s pomanjkanjem BH4, mlajših od 4 let, so bile izvedene omejene študije z uporabo druge formulacije iste učinkovine (sapropterina) ali neregistriranega pripravka BH4.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Sapropterin se absorbira po peroralnem zaužitju raztopljene tablete, najvišja koncentracija v krvi (C_{max}) pa je dosežena tri do štiri ure po zaužitju odmerka na tešče. Hrana vpliva na hitrost in obseg absorpcije sapropterina. Absorpcija sapropterina je višja po visokokaloričnem obroku z visoko vsebnostjo maščob v primerjavi z zaužitjem na tešče, kar ima za posledico povprečno 40-85 % višje največje koncentracije v krvi, dosežene 4 do 5 ur po zaužitju.

Absolutna biološka uporabnost ali biološka uporabnost za ljudi po peroralni uporabi ni znana.

Porazdelitev

V nekliničnih študijah se je sapropterin porazdeljeval pretežno v ledvice, nadledvični žlezi in jetra, kar je bilo ocenjeno na podlagi ravni skupnih in znižanih koncentracij biopterina. Pri podganah so po intravenskem dajanju radioaktivno označenega sapropterina ugotovili, da se radioaktivnost porazdeli v plodove. Pri podganah je bilo po intravenskem dajanju dokazano izločanje celotnega biopterina v mleko. Pri podganah po peroralnem dajanju 10 mg/kg sapropterinijevega diklorida niso opazili povečanja skupnih koncentracij biopterina niti v plodovih niti v mleku.

Biotransformacija

Sapropterinijev diklorid se primarno presnavlja v jetrih in sicer v dihidrobiopterin in biopterin. Ker je sapropterinijev diklorid sintetična različica naravno prisotnega 6R-BH4, je mogoče razumno pričakovati, da bo njegovo presnavljanje potekalo enako, vključno s 6R-BH4 regeneracijo.

Izločanje

Pri podganah se sapropterinijev diklorid po intravenskem dajanju izloča pretežno s sečem. Po peroralnem dajanju se izloča pretežno z blatom, medtem ko se majhen delež izloča s sečem.

Populacijska farmakokinetika

Analiza populacijske farmakokinetike sapropterina, vključno z bolniki od rojstva do 49 let starosti, je pokazala, da je telesna masa edina sospremenljivka, ki bistveno vpliva na očistek ali volumen porazdelitve.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Študije in vitro

In vitro sapropterin ni zaviral CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4/5 in ni induciral CYP1A2, 2B6 ali 3A4/5.

Na podlagi študije *in vitro* obstaja možnost, da sapropterinijev diklorid v terapevtskih odmerkih inhibira p-glikoprotein (P-gp) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP – breast cancer resistance protein) v črevesju. Za inhibicijo beljakovine BCRP je v črevesju potrebna višja koncentracija sapropterina kot za inhibicijo p-glikoproteina, saj je zmožnost ihibicije v črevesju za BCRP (IC50 = 267 μM) nižja kot za P-gp (IC50 = 158 μM).

Študije in vivo

Pri zdravih osebah dajanje enkratnega odmerka sapropterina v najvišjem terapevtskem odmerku 20 mg/kg ni vplivalo na farmakokinetiko enkratnega odmerka digoksina (substrata P-gp), ki so ga dajali sočasno. Na podlagi rezultatov študij *in vitro* in *in vivo* ni verjetno, da bi sočasno dajanje sapropterina povečalo sistemsko izpostavljenost zdravilom, ki so substrati za BCRP.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti (osrednjega živčnega sistema, dihal, srca in ožilja, genitourinarnega sistema) in toksičnosti za razmnoževanje ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

Pri podganah so po dolgotrajnem peroralnem dajanju sapropterinijevega diklorida, pri stopnji izpostavljenosti, ki je bila enaka ali rahlo večja od največjih priporočenih odmerkov pri ljudeh, opazili povečano pogostnost pojavljanja spremenjene mikroskopske morfologije ledvic (bazofilija zbiralnega tubula).

Ugotovljeno je bilo, da ima sapropterin šibek mutagen učinek na bakterijske celice, pri pljučnih celicah in celicah jajčnikov kitajskih hrčkov pa je bil zaznan porast kromosomskih aberacij. Vendar pa se pri in vitro testu s človeškimi limfociti kot tudi pri mikronukleusnih testih na miših in vivo ni izkazalo, da je sapropterin genotoksičen.

V študiji peroralne karcinogenosti pri miših pri odmerkih do 250 mg/kg/dan (12,5 do 50-kratni razpon terapevtskih odmerkov za ljudi) niso opazili tumorogene aktivnosti.

V študijah farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so opazili bruhanje. Šteje se, da je bruhanje povezano s pH raztopine, ki vsebuje sapropterin.

Pri podganah in kuncih pri odmerkih, ki so približno 3 in 10-krat večji od največjega priporočenega odmerka za človeka, glede na telesno površino, niso našli jasnih dokazov o teratogenem delovanju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
krospovidon tipa A
kopovidon K 28
askorbinska kislina (E300)
natrijev stearil fumarat
riboflavin (E101)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne zahteva posebnih temperaturnih pogojev shranjevanja.
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varnim zapiralom z navojnim pokrovčkom, ki vsebuje sušilno sredstvo (silicijev dioksid).

Vsaka plastenka vsebuje 30 ali 120 tablet za peroralno raztopino.
V kartonski škatli je ena plastenka.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

<u>Odstranjevanje</u>

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Priprava in ravnanje z zdravilom

Sapropterin Dipharma tablete za peroralno raztopino dajte v vodo ali jabolčni sok in mešajte, dokler se ne raztopijo. Tablete za peroralno raztopino lahko vmešate tudi v majhno količino mehke hrane (na primer v jabolčno čežano ali puding). Pripravek je treba dati v 15 do 20 minutah po raztapljanju. Za navodila za uporabo glejte poglavje 4.2.

Dajanje prek enteralne hranilne cevke
Predpisani odmerek v vodi raztopljenih Sapropterin Dipharma tablet za peroralno raztopino se lahko daje prek enteralne hranilne cevke ≥4 Fr (francoska katetrska lestvica). Pri uporabi enteralne hranilne cevke mora zdravstveni delavec izbrati ustrezno cevko, ki je na voljo na trgu.
Izkazalo se je, da so nazogastrične hranilne cevke iz polivinilklorida (PVC) in poliuretana (PUR) ter hranilne cevke PEG iz silikona združljive s peroralno raztopino. Velikost cevke, ki je primerna za predvideno uporabo in starostno skupino je od 4 do 18 Fr, tj. majhne do srednje velike cevke za hranjenje pediatričnih bolnikov in odraslih. Pri dajanju zdravila upoštevajte navodila proizvajalca hranilne cevke. Da bi zagotovili ustrezno odmerjanje, je treba po dajanju peroralne raztopine enteralno hranilno cevko sprati z vodo. Priporočena velikost enteralne hranilne cevke in prostornina izpiranja za dosego polnega odmerka sta navedeni v spodnji preglednici.

Preglednica 5: Priporočena velikost enteralne hranilne cevke in prostornina izpiranja

Priporočena velikost cevke (premer)	Priporočena prostornina izpiranja (na podlagi cevke z dolžino)
4 Fr	1 ml (50 cm)
8 Fr	10 ml (125 cm)
10 Fr	15 ml (100 cm)
18 Fr	40 ml (125 cm)

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16/02/2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

1. IME ZDRAVILA

Sapropterin Dipharma 100 mg prašek za peroralno raztopino
Sapropterin Dipharma 500 mg prašek za peroralno raztopino

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sapropterin Dipharma 100 mg prašek za peroralno raztopino

Ena vrečica vsebuje 100 mg sapropterinijevega diklorida (sapropterin dihydrochloride), kar ustreza 77 mg sapropterina.

Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena vrečica vsebuje 0,3 mmol (11,7 mg) kalija.

Sapropterin Dipharma 500 mg prašek za peroralno raztopino

Ena vrečica vsebuje 500 mg sapropterinijevega diklorida (sapropterin dihydrochloride), kar ustreza 384 mg sapropterina.

Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena vrečica vsebuje 1,6 mmol (62,6 mg) kalija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno raztopino

Bel do rumenkast prah.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sapropterin Dipharma je indicirano za zdravljenje hiperfenilalaninemije (HPA) pri odraslih in pediatričnih bolnikih vseh starosti, s fenilketonurijo (PKU), ki so se odzvali na tako zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Sapropterin Dipharma je indicirano tudi za zdravljenje hiperfenilalaninemije (HPA) pri odraslih in pediatričnih bolnikih vseh starosti s pomanjkanjem tetrahidrobiopterina (BH4), ki so se odzvali na tako zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s sapropterinijevim dikloridom mora vpeljati in nadzorovati zdravnik z izkušnjami na področju zdravljenja PKU in pomanjkanja BH4.

Da bi zagotovili ustrezen nadzor ravni fenilalanina v krvi in prehransko uravnoteženost, je med zdravljenjem s tem zdravilom potreben dejaven nadzor vnosa fenilalanina s hrano in skupne zaužite količine beljakovin.

HPA, do katere pride zaradi PKU ali zaradi pomanjkanja BH4, je kronično obolenje, zato je Sapropterin Dipharma po tem, ko je bil odziv na zdravljenje dokazan, namenjen dolgotrajni uporabi (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

PKU
Začetni odmerek sapropterinijevega diklorida pri odraslih in pediatričnih bolnikih s PKU je 10 mg/kg telesne mase enkrat dnevno. Da bi dosegli in ohranjali ustrezne ravni fenilalanina v krvi, je treba odmerek prilagoditi po navodilih zdravnika, običajno v območju od 5 do 20 mg/kg/dan.

Pomanjkanje BH4
Začetni celotni dnevni odmerek sapropterinijevega diklorida pri odraslih in pediatričnih bolnikih s pomanjkanjem BH4 je 2 do 5 mg/kg telesne mase. Odmerek bo morda treba prilagoditi do skupno največ 20 mg/kg na dan.

Za bolnike s telesno maso nad 20 kg je treba izračunani dnevni odmerek na podlagi telesne mase zaokrožiti na najbližji večkratnik 100 mg.

Prilagajanje odmerka
Zdravljenje s sapropterinom lahko zniža ravni fenilalanina v krvi pod zaželeno terapevtsko raven. Morda bo treba prilagoditi odmerek sapropterinijevega diklorida ali spremeniti vnos fenilalanina s hrano, da se dosežejo in vzdržujejo ravni fenilalanina v krvi v želenem terapevtskem razponu.

Raven fenilalanina in tirozina v krvi je treba preveriti, zlasti pri pediatrični populaciji, en do dva tedna po vsaki prilagoditvi odmerka, nato pa pogosto spremljati pod vodstvom lečečega zdravnika.

Če z zdravljenjem s sapropterinijevim dikloridom ne dosežemo ustreznega nadzora nad ravnmi fenilalanina v krvi, je treba pred prilagoditvijo odmerka sapropterina preveriti bolnikovo upoštevanje predpisanega zdravljenja in njegovo prehrano.

Zdravljenje se lahko prekine le pod nadzorom zdravnika. Morda bo potrebno pogostejše spremljanje, saj se lahko ravni fenilalanina v krvi zvišajo. Morda bo treba prilagoditi prehrano, da se ohranijo ravni fenilalanina v krvi v želenem terapevtskem razponu.

Ugotavljanje odziva na zdravljenje
Zelo pomembno je, da z zdravljenjem začnemo čim prej, da se izognemo pojavu ireverzibilnih kliničnih manifestacij nevroloških motenj pri pediatričnih bolnikih ter kognitivnih pomanjkljivosti in psihiatričnih motenj pri odraslih zaradi trajno povišanih ravni fenilalanina v krvi.

Odziv na to zdravilo se določa z znižanjem ravni fenilalanina v krvi. Raven fenilalanina v krvi je treba preveriti pred začetkom dajanja sapropterinijevega diklorida in po enem tednu uporabe v priporočenem začetnem odmerku. Če se ugotovi nezadovoljivo znižanje ravni fenilalanina v krvi je odmerek mogoče tedensko povečevati do največ 20 mg/kg/dan z nadaljnjim tedenskim spremljanjem ravni fenilalanina v krvi v obdobju enega meseca. V tem obdobju je treba vnos fenilalanina s hrano vzdrževati na konstantni ravni.

Zadovoljiv odziv je opredeljen kot ≥ 30-odstotno znižanje ravni fenilalanina v krvi ali doseganje ciljnih terapevtskih vrednosti fenilalanina v krvi, ki jih je za posameznega bolnika določil lečeči zdravnik. Bolnike, pri katerih v opisanem enomesečnem preizkusnem obdobju te stopnje odziva ni bilo mogoče doseči, je treba šteti za neodzivne. Teh bolnikov ne smemo zdraviti s sapropterinijevim dikloridom, dajanje sapropterinijevega diklorida pa je treba prekiniti.

Ko ugotovimo odziv na zdravilo, lahko odmerek prilagajamo v razponu od 5 do 20 mg/kg/dan, glede na odziv na zdravljenje.

Priporočljivo je, da se ravni fenilalanina in tirozina v krvi preverijo en ali dva tedna po vsaki prilagoditvi odmerka in se nato pogosto spremljajo pod vodstvom lečečega zdravnika.
Bolniki, ki se zdravijo s sapropterinijevim dikloridom, morajo nadaljevati s prehrano z omejenim vnosom fenilalanina, potrebujejo pa tudi redna klinična preverjanja (kot je spremljanje ravni fenilalanina in tirozina v krvi, vnosa hranil in psihomotoričnega razvoja).

Posebne populacije

Starejši bolniki
Varnost in učinkovitost sapropterinijevega diklorida pri bolnikih, starejših od 65 let, nista bili dokazani. Pri predpisovanju starejšim bolnikom je potrebna previdnost.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter
Varnost in učinkovitost zdravila sapropterinij diklorida pri bolnikih z ledvično ali jeterno insuficienco nista bili dokazani. Pri predpisovanju zdravila takim bolnikom je potrebna previdnost.

Pediatrična populacija
Odmerjanje je enako pri odraslih, otrocih in mladostnikih.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Sapropterin Dipharma je treba jemati ob obroku, da se poveča absorpcija.

Bolnikom s PKU je treba zdravilo Sapropterin Dipharma dajati v enkratnem dnevnem odmerku, vsak dan ob istem času, najbolje zjutraj.

Pri bolnikih s pomanjkanjem BH4 razdelite celoten dnevni odmerek na 2 ali 3 odmerke, porazdeljene čez dan.

Raztopino je treba zaužiti v 30 minutah po prvotni raztopitvi. Neporabljeno raztopino je treba po uporabi zavreči.

Predpisani odmerek zdravila Sapropterin Dipharma prašek za peroralno raztopino, raztopljen v vodi, se lahko daje prek enteralne hranilne cevke ≥4 Fr (francoska katetrska lestvica). Pri dajanju zdravila upoštevajte navodila proizvajalca hranilne cevke. Da bi zagotovili ustrezno odmerjanje, je treba po dajanju peroralne raztopine enteralno hranilno cevko sprati z vodo. Za več podrobnosti glejte poglavje 6.6.

Bolniki s telesno maso nad 20 kg
Vsebino vrečice(-) je treba dati v 60 do 240 ml vode ali jabolčnega soka in mešati, dokler se ne raztopi. Prašek za peroralno raztopino lahko vmešate tudi v majhno količino mehke hrane (na primer v jabolčno čežano ali puding).

Otroci s telesno maso do 20 kg (uporabljajte le vrečico(-e) s 100 mg praška)
Merilni pripomočki, ki so potrebni za odmerjanje pri otrocih s telesno maso do 20 kg (tj. merica z oznakami za 20, 40, 60, 80 ml; 10-ml in 20-ml brizge za peroralno dajanje z oznakami po 1 ml), niso vključeni v pakiranje zdravila Sapropterin Dipharma. Ti pripomočki so na voljo v specializiranih pediatričnih centrih za prirojene presnovne motnje, kjer jih dobijo negovalci bolnikov.

Ustrezno število 100-mg vrečice(-) je treba raztopiti v volumnu vode ali jabolčnega soka, navedenem v preglednicah 1–4, na podlagi predpisanega skupnega dnevnega odmerka. Pri odmerkih 100 mg in večkratnikom 100 mg, lahko prašek za peroralno raztopino vmešate tudi v majhno količino mehke hrane, kot je jabolčna čežana ali puding.

Če je treba uporabiti le del te raztopine, je treba z brizgo za peroralno dajanje odvzeti potrebni volumen raztopine za dajanje. Raztopino lahko nato prenesete v drugo merico za dajanje zdravila. Za majhne dojenčke lahko uporabite brizgo za peroralno dajanje. Za dajanje količin ≤ 10 ml je treba uporabiti 10-ml brizgo za peroralno dajanje, za dajanje količin > 10 ml pa 20-ml brizgo za peroralno dajanje.

Preglednica 1: preglednica za odmerjanje 2 mg/kg na dan za otroke s telesno maso do 20 kg

Telesna masa (kg)	Celotni odmerek (mg/dan)	Število vrečic, ki jih je treba raztopiti (samo jakost 100 mg)	Volumen raztopine (ml)	Volumen raztopine za dajanje (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

*Odraža volumen celotnega dnevnega odmerka.
Neuporabljeno pripravljeno raztopino po 30 minutah zavrzite.

Preglednica 2: preglednica za odmerjanje 5 mg/kg na dan za otroke s telesno maso do 20 kg

Telesna masa (kg)	Celotni odmerek (mg/dan)	Število vrečic, ki jih je treba raztopiti (samo jakost 100 mg)	Volumen raztopine (ml)	Volumen raztopine za dajanje (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

*Odraža volumen celotnega dnevnega odmerka.
Neuporabljeno pripravljeno raztopino po 30 minutah zavrzite.

Preglednica 3: preglednica za odmerjanje 10 mg/kg na dan za otroke s telesno maso do 20 kg

Telesna masa (kg)	Celotni odmerek (mg/dan)	Število vrečic, ki jih je treba raztopiti (samo jakost 100 mg)	Volumen raztopine (ml)	Volumen raztopine za dajanje (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

*Odraža volumen celotnega dnevnega odmerka.
Neuporabljeno pripravljeno raztopino po 30 minutah zavrzite.

Preglednica 4: preglednica za odmerjanje 20 mg/kg na dan za otroke s telesno maso do 20 kg

Telesna masa (kg)	Celotni odmerek (mg/dan)	Število vrečic, ki jih je treba raztopiti (samo jakost 100 mg)	Volumen raztopine (ml)	Volumen raztopine za dajanje (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

*Odraža volumen celotnega dnevnega odmerka.
Neuporabljeno pripravljeno raztopino po 30 minutah zavrzite.

Za čiščenje je treba odstraniti bat s telesa brizge za peroralno dajanje. Oba dela brizge za peroralno dajanje in merico je treba umiti s toplo vodo in posušiti na zraku. Ko je brizga za peroralno dajanje suha, je treba bat vstaviti nazaj v telo brizge. Brizgo za peroralno dajanje in merico shranite za naslednjo uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vnos s prehrano

Bolniki, ki se zdravijo s sapropterinijevim dikloridom, morajo nadaljevati s prehrano z omejenim vnosom fenilalanina, potrebujejo pa tudi redna klinična preverjanja (kot je spremljanje ravni fenilalanina in tirozina v krvi, vnosa hranil in psihomotoričnega razvoja).

Nizke ravni fenilalanina in tirozina v krvi

Trajna ali ponavljajoča se motnja presnovne poti fenilalanin-tirozin-dihidroksi-L-fenilalanin (DOPA) lahko povzroči nezadostno sintezo beljakovin in nevrotransmiterjev v telesu. Dolgotrajna izpostavljenost nizkim ravnem fenilalanina in tirozina v krvi v otroštvu je bila povezana z oslabljenim razvojem živčevja. Da bi zagotovili ustrezen nadzor ravni fenilalanina in tirozina v krvi in prehransko uravnoteženost, je med jemanjem sapropterinijevega diklorida potreben dejaven nadzor vnosa fenilalanina in skupnega vnosa beljakovin s prehrano.

Zdravstvene motnje

Med boleznijo se priporoča posvetovanje z zdravnikom, saj se lahko raven fenilalanina v krvi poveča.

Pojav konvulzij

Pri predpisovanju sapropterinijevega diklorida bolnikom, ki se zdravijo z levodopo, je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi levodope in saproterina pri bolnikih s pomanjkanjem BH4 so opazili primere konvulzij, poslabšanja konvulzij ter povečane razdražljivosti in vznemirjenosti (glejte poglavje 4.5).

Prekinitev zdravljenja

Po prekinitvi zdravljenja se lahko pojavi nasprotni odziv (rebound), in sicer kot zvišanje ravni fenilalanina v krvi nad ravni, ki so bile ugotovljene pred zdravljenjem.

Vsebnost kalija

Zdravilo Sapropterin Dipharma 100 mg prašek za peroralno raztopino
To zdravilo vsebuje 0,3 mmol (11,7 mg) kalija na vrečico. To morajo upoštevati bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic ali bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija.

Zdravilo Sapropterin Dipharma 500 mg prašek za peroralno raztopino
To zdravilo vsebuje 1,6 mmol (62,6 mg) kalija na vrečico. To morajo upoštevati bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic ali bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Čeprav sočasno jemanje zaviralcev dihidrofolat reduktaze (npr. metotreksata, trimetoprima) ni bilo raziskano, lahko taka zdravila motijo presnovo BH4. Pri uporabi takšnih zdravil med jemanjem sapropterinijevega diklorida je priporočljiva previdnost.

BH4 je kofaktor encima dušikov oksid sintetaza. Previdnost je priporočljiva pri sočasni uporabi sapropterinijevega diklorida z vsemi zdravili, ki povzročajo vazodilatacijo, vključno s tistimi, ki se uporabljajo topično, saj vplivajo na presnovo ali delovanje dušikovega oksida (NO), vključno s klasičnimi donorji NO (npr. gliceriltrinitrat (GTN), izosorbid dinitrat (ISDN), natrijev nitroprusid (SNP), molsidomin), zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5) in minoksidilom.

Pri predpisovanju sapropterinijevega diklorida bolnikom, ki se zdravijo z levodopo, je potrebna previdnost. Pri bolnikih s pomanjkanjem BH4 so med sočasnim dajanjem levodope in sapropterina opazili primere konvulzij, poslabšanja konvulzij ter povečane razdražljivosti in preobčutljivosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi sapropterinijevega diklorida pri nosečnicah je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Z boleznijo povezani podatki o tveganju za mater in/ali zarodek/plod, ki so na voljo iz medlaboratorijske študije fenilketonurije pri materah (Maternal Phenylketonuria Collaborative Study), ki je vključevala zmerno število nosečnosti in živorojenih otrok (med 300 in 1.000) pri ženskah, prizadetih zaradi PKU, so pokazali, da so nenadzorovane ravni fenilalanina nad 600 µmol/l povezane z zelo veliko pogostnostjo nevroloških, srčnih, rastnih anomalij in z obraznim dismorfizmom.

Zato je treba raven fenilalanina v krvi matere pred in med nosečnostjo strogo nadzorovati. Če ravni fenilalanina pri materi niso strogo nadzorovane pred in med nosečnostjo, je to lahko škodljivo za mater in plod. Omejitev vnosa fenilalanina s hrano pred in med nosečnostjo pod nadzorom zdravnika je prva izbira zdravljenja za to skupino bolnic.

Uporaba sapropterinijevega diklorida lahko pride v poštev le, če strogo nadzorovana dieta ne zmanjša ustrezno ravni fenilalanina v krvi. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Ni znano, ali se sapropterin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Sapropterinijevega diklorida se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

V predkliničnih študijah niso opazili učinkov sapropterina na plodnost moških in žensk.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Sapropterin Dipharma nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Približno 35 % od 579 bolnikov, starih 4 leta in več, ki so v kliničnih preskušanjih za sapropterin prejemali zdravljenje s sapropterinijevim dikloridom (5 do 20 mg/kg/dan), je imelo neželene učinke. Najpogosteje poročana neželena učinka sta glavobol in rinoreja.

V nadaljnjem kliničnem preskušanju je približno 30 % od 27 otrok, mlajših od 4 let, ki so prejemali zdravljenje s sapropterinijevim dikloridom (10 ali 20 mg/kg/dan), imelo neželene učinke. Najpogosteje poročani neželeni učinki so "znižana raven aminokislin" (hipofenilalaninemija), bruhanje in rinitis.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

V ključnih kliničnih preizkušanjih in v obdobju trženja zdravila so bili ugotovljeni naslednji neželeni učinki.

Za izraze pogostnosti, uporabljene v nadaljevanju, veljajo naslednje opredelitve: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Bolezni imunskega sistema
neznana pogostnost: preobčutljivostne reakcije (vključno z resnimi alergijskimi reakcijami) in izpuščaj

Presnovne in prehranske motnje
pogosti: hipofenilalaninemija

Bolezni živčevja
zelo pogosti: glavobol

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
zelo pogosti: rinoreja
pogosti: bolečine v žrelu in grlu, zamašen nos, kašelj

Bolezni prebavil
pogosti: driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija, navzea
neznana pogostnost: gastritis, ezofagitis

Pediatrična populacija

Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih so bili v bistvu podobni tistim pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Po dajanju sapropterinijevega diklorida nad priporočenim največjim odmerkom 20 mg/kg/dan so poročali o glavobolu in omotici. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora biti usmerjeno k simptomom. V študiji z enkratnim supraterapevtskim odmerkom 100 mg/kg (petkrat večji odmerek od največjega priporočenega) so opazili skrajšanje intervala QT (–8,32 ms). To je treba upoštevati pri obravnavi bolnikov, ki že imajo skrajšan interval QT (npr. bolniki z družinskim sindromom kratkega intervala QT).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX07

Mehanizem delovanja

Hiperfenilalaninemija (HPA) je diagnosticirana kot nenormalno zvišanje ravni fenilalanina v krvi in je običajno posledica avtosomno recesivnih mutacij v genih, ki kodirajo encim fenilalanin hidroksilaza (v primeru fenilketonurije, PKU) ali encime, ki sodelujejo pri biosintezi ali regeneraciji 6R-tetrahidrobiopterina (6R-BH4) (v primeru pomanjkanja BH4). Pomanjkanje BH4 je skupina motenj, ki izhajajo iz mutacij ali delecij v genih, ki kodirajo enega od petih encimov, ki sodelujejo pri biosintezi ali recikliranju BH4. V obeh primerih se fenilalanin ne more učinkovito pretvoriti v aminokislino tirozin, kar vodi do povečanja ravni fenilalanina v krvi.

Sapropterin je sintetična različica naravno prisotnega 6R-BH4, ki je kofaktor hidroksilaz za fenilalanin, tirozin in triptofan.

Razlog za dajanje sapropterinijevega diklorida pri bolnikih s PKU, ki se odzivajo na BH4, je okrepitev aktivnosti okvarjene fenilalanin hidroksilaze in s tem okrepitev ali obnovitev oksidativne presnove fenilalanina v zadostni meri za znižanje ali vzdrževanje ravni fenilalanina v krvi, preprečevanje ali zmanjšanje nadaljnjega kopičenja fenilalanina in okrepitev tolerance za vnos fenilalanina s prehrano. Razlog za dajanje sapropterinijevega diklorida pri bolnikih s pomanjkanjem BH4 je nadomestitev pomanjkljive ravni BH4, s čimer se obnovi aktivnost fenilalanin hidroksilaze.

Klinična učinkovitost in varnost

Program kliničnega razvoja III. faze za sapropterin je vključeval 2 randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s PKU. Rezultati teh študij kažejo učinkovitost sapropterina pri zniževanju ravni fenilalanina v krvi in povečanju tolerance za fenilalanin, ki je vnesen s hrano.

Pri 88 osebah s slabo nadzorovano PKU, ki so imele ob presejanju povišane ravni fenilalanina v krvi, je sapropterinijev diklorid v odmerku 10 mg/kg na dan značilno znižal ravni fenilalanina v krvi v primerjavi s placebom. Izhodiščne ravni fenilalanina v krvi za skupino, zdravljeno s sapropterinom, in skupino, ki je prejemala placebo, so bile podobne, s povprečno ± SD izhodiščno vrednostjo fenilalanina v krvi 843 ± 300 µmol/l oziroma 888 ± 323 µmol/l. Povprečno ± SD znižanje ravni fenilalanina v krvi od izhodiščne vrednosti na koncu 6-tedenskega obdobja študije je bilo 236 ± 257 µmol/l za skupino, zdravljeno s sapropterinom (n = 41), v primerjavi s povečanjem za 2,9 ± 240 µmol/l za placebo skupino (n = 47) ($p < 0,001$). Ob koncu šest tedenskega obdobja študije se je pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo fenilalanina v krvi ≥ 600 µmol/l izkazalo, da je 41,9 % (13/31) izmed tistih, ki so prejemali sapropterin, in 13,2 % (5/38) izmed tistih, ki so prejemali placebo, imelo raven fenilalanina v krvi < 600 µmol/l ($p = 0,012$).

V ločeni, 10 tednov trajajoči, s placebom nadzorovani študiji, je bilo 45 bolnikov s PKU, pri katerih je bila raven fenilalanina v krvi nadzorovana s stalno prehrano z omejeno količino fenilalanina (raven fenilalanina v krvi ob vključitvi v študijo ≤ 480 µmol/l) v razmerju 3:1 naključno razporejenih v skupino, ki je prejemala sapropterinijev diklorid v odmerku 20 mg/kg/dan (n = 33) ali placebo (n = 12). Po treh tednih zdravljenja s sapropterinijevim dikloridom v odmerku 20 mg/kg/dan so se vrednosti fenilalanina v krvi značilno znižale; povprečno ± SD znižanje ravni fenilalanina v krvi glede na izhodiščno vrednost v tej skupini je bilo 149 ± 134 µmol/l ($p < 0,001$). Po treh tednih so osebe v obeh skupinah (v tisti, ki je prejemala sapropterin in tisti, ki je prejemala placebo) nadaljevale s svojo prehrano z omejeno količino fenilalanina, vnos fenilalanina s hrano pa se je povečeval ali zmanjševal z uporabo standardiziranih fenilalaninskih dodatkov, z namenom, da bi raven fenilalanina v krvi

vzdrževali na vrednosti < 360 µmol/l. V skupini, ki je prejemala sapropterin, je bila ugotovljena značilna razlika v prehranski toleranci za fenilalanin v primerjavi s skupino, ki je prejemala placebo. Povprečna vrednost ± SD povečanja tolerance za fenilalanin v hrani je bila 17,5 ± 13,3 mg/kg/dan v skupini, ki je prejemala sapropterinijev diklorid v odmerku 20 mg/kg/dan, v primerjavi z vrednostjo 3,3 ± 5,3 mg/kg/dan v skupini, ki je prejemala placebo (p = 0,006). V skupini, ki je prejemala sapropterin, je bila povprečna ± SD skupna toleranca za fenilalanin v hrani 38,4 ± 21,6 mg/kg/dan med zdravljenjem z 20 mg/kg/dan sapropterinijevega diklorida, v primerjavi s 15,7 ± 7,2 mg/kg/dan pred zdravljenjem.

Pediatrična populacija

Varnost, učinkovitost in populacijsko farmakokinetiko sapropterina so pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 7 let, preučevali v dveh odprtih študijah.

Prva študija je bila multicentrična, odprta, randomizirana, nadzorovana študija pri otrocih, mlajših od 4 let, s potrjeno diagnozo PKU.
V 26-tedenskem obdobju študije je bilo 56 pediatričnih bolnikov s PKU, mlajših od 4 let, randomiziranih v razmerju 1:1 tako, da so prejemali bodisi 10 mg/kg/dan sapropterina in dieto z omejenim vnosom fenilalanina (n = 27) bodisi samo dieto z omejenim vnosom (n = 29).

Predvideno je bilo, da so se v 26-tedenskem obdobju študije z nadzorovanim vnosom s prehrano pri vseh bolnikih vzdrževale ravni fenilalanina v krvi v razponu 120–360 µmol/l (opredeljeno kot ≥ 120 do < 360 µmol/l). Če se po približno 4 tednih bolnikova toleranca za fenilalanin ni povečala za 20 % glede na izhodiščno vrednost, je bil odmerek sapropterina v enem samem koraku povečan na 20 mg/kg/dan.
Rezultati te študije so pokazali, da je dnevno odmerjanje 10 ali 20 mg/kg/dan sapropterina v povezavi z dieto z omejenim vnosom fenilalanina privedlo do statistično značilnih izboljšav tolerance na fenilalanin v hrani, v primerjavi izključno omejitvijo vnosa fenilalanina pri vzdrževanju ravni fenilalanina v krvi v ciljnem razponu (≥ 120 do < 360 µmol/l). Prilagojena povprečna prehranska toleranca za fenilalanin je bila v skupini, ki je prejemala sapropterin v povezavi z dieto z omejitvijo fenilalanina, 80,6 mg/kg/dan in je bila statistično značilno večja (p < 0,001) od prilagojene povprečne prehranske tolerance za fenilalanin v skupini, ki se je zdravila le z dieto z omejenim vnosom fenilalanina (50,1 mg/kg/dan). V podaljšanem obdobju kliničnega preskušanja so bolniki vzdrževali prehransko toleranco za fenilalanin, medtem ko so prejemali sapropterin v povezavi z dieto z omejenim vnosom fenilalanina, kar je pokazalo trajno korist prek obdobja 3,5 let.

Druga študija je bila multicentrična, nenadzorovana, odprta študija, zasnovana za oceno varnosti in učinkovitosti za ohranjanje nevrokognitivne funkcije pri jemanju sapropterina v odmerku 20 mg/kg/dan v kombinaciji z dieto z omejenim vnosom fenilalanina pri otrocih s PKU, ki so bili ob vključitvi v študijo stari manj kot 7 let. V 1. delu študije (obdobje 4 tednov) se je ocenil odziv bolnikov na sapropterin, v 2. delu študije (obdobje do 7 let nadaljnjega spremljanja) pa se je z meritvami glede na starost ovrednotila nevrokognitivna funkcija in spremljala dolgoročna varnost bolnikov z ugotovljenim odzivom na sapropterin. Bolniki s predhodno obstoječo nevrokognitivno prizadetostjo (IQ < 80) so bili izključeni iz študije. V 1. del študije je bilo vključenih 93 bolnikov, v drugi del pa 65 bolnikov, od katerih je 49 (75 %) bolnikov študijo zaključilo, pri čemer so se pri 27 (42 %) bolnikih v 7. letu pridobili podatki o skupni vrednosti IQ (FSIQ – Full Scale IQ).

Povprečni indeksi prehranskega nadzora so se vzdrževali med 133 µmol/L in 375 µmol/L fenilalanina v krvi za vse starostne skupine ob vseh časovnih točkah. V izhodišču so bile povprečne ocene po lestvicah Bayley-III (102, SD = 9,1; n = 27), WPPSI-III (101, SD = 11; n = 34) in WISC-IV (113, SD = 9,8; n = 4) znotraj povprečnega razpona za normativno populacijo.

Pri 62 bolnikih z vsaj dvema ocenama vrednosti FSIQ je spodnja meja 95-odstotnega intervala zaupanja povprečne spremembe v povprečnem 2-letnem obdobju znašala –1,6 točke, v okviru klinično pričakovane variacije ± 5 točk. Pri dolgotrajni uporabi sapropterina pri otrocih, mlajših od 7 let, niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Pri bolnikih s pomanjkanjem BH4, mlajših od 4 let, so bile izvedene omejene študije z uporabo druge formulacije iste učinkovine (sapropterina) ali neregistriranega pripravka BH4.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Sapropterin se absorbira po peroralnem zaužitju raztopljene tablete, najvišja koncentracija v krvi (Cmax) pa je dosežena tri do štiri ure po zaužitju odmerka na tešče. Hrana vpliva na hitrost in obseg absorpcije sapropterina. Absorpcija sapropterina je višja po visokokaloričnem obroku z visoko vsebnostjo maščob v primerjavi z zaužitjem na tešče, kar ima za posledico povprečno 40-85 % višje največje koncentracije v krvi, dosežene 4 do 5 ur po zaužitju.

Absolutna biološka uporabnost ali biološka uporabnost za ljudi po peroralni uporabi ni znana.

Porazdelitev

V nekliničnih študijah se je sapropterin porazdeljeval pretežno v ledvice, nadledvični žlezi in jetra, kar je bilo ocenjeno na podlagi ravni skupnih in znižanih koncentracij biopterina. Pri podganah so po intravenskem dajanju radioaktivno označenega sapropterina ugotovili, da se radioaktivnost porazdeli v plodove. Pri podganah je bilo po intravenskem dajanju dokazano izločanje celotnega biopterina v mleko. Pri podganah po peroralnem dajanju 10 mg/kg sapropterinijevega diklorida niso opazili povečanja skupnih koncentracij biopterina niti v plodovih niti v mleku.

Biotransformacija

Sapropterinijev diklorid se primarno presnavlja v jetrih in sicer v dihidrobiopterin in biopterin. Ker je sapropterinijev diklorid sintetična različica naravno prisotnega 6R-BH4, je mogoče razumno pričakovati, da bo njegovo presnavljanje potekalo enako, vključno s 6R-BH4 regeneracijo.

Izločanje

Pri podganah se sapropterinijev diklorid po intravenskem dajanju izloča pretežno s sečem. Po peroralnem dajanju se izloča pretežno z blatom, medtem ko se majhen delež izloča s sečem.

Populacijska farmakokinetika

Analiza populacijske farmakokinetike sapropterina, vključno z bolniki od rojstva do 49 let starosti, je pokazala, da je telesna masa edina sospremenljivka, ki bistveno vpliva na očistek ali volumen porazdelitve.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Študije *in vitro*

In vitro sapropterin ni zaviral CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4/5 in ni induciral CYP1A2, 2B6 ali 3A4/5.

Na podlagi študije *in vitro* obstaja možnost, da sapropterinijev diklorid v terapevtskih odmerkih inhibira p-glikoprotein (P-gp) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP – breast cancer resistance protein) v črevesju. Za inhibicijo beljakovine BCRP je v črevesju potrebna višja koncentracija sapropterina kot za inhibicijo p-glikoproteina, saj je zmožnost ihibicije v črevesju za BCRP (IC50 = 267 μM) nižja kot za P-gp (IC50 = 158 μM).

Študije *in vivo*

Pri zdravih osebah dajanje enkratnega odmerka sapropterina v najvišjem terapevtskem odmerku 20 mg/kg ni vplivalo na farmakokinetiko enkratnega odmerka digoksina (substrata P-gp), ki so ga dajali sočasno. Na podlagi rezultatov študij in vitro in in vivo ni verjetno, da bi sočasno dajanje sapropterina povečalo sistemsko izpostavljenost zdravilom, ki so substrati za BCRP.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti (osrednjega živčnega sistema, dihal, srca in ožilja, genitourinarnega sistema) in toksičnosti za razmnoževanje ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

Pri podganah so po dolgotrajnem peroralnem dajanju sapropterinijevega diklorida, pri stopnji izpostavljenosti, ki je bila enaka ali rahlo večja od največjih priporočenih odmerkov pri ljudeh, opazili povečano pogostnost pojavljanja spremenjene mikroskopske morfologije ledvic (bazofilija zbiralnega tubula).

Ugotovljeno je bilo, da ima sapropterin šibek mutagen učinek na bakterijske celice, pri pljučnih celicah in celicah jajčnikov kitajskih hrčkov pa je bil zaznan porast kromosomskih aberacij. Vendar pa se pri in vitro testu s človeškimi limfociti kot tudi pri mikronukleusnih testih na miših in vivo ni izkazalo, da je sapropterin genotoksičen.

V študiji peroralne karcinogenosti pri miših pri odmerkih do 250 mg/kg/dan (12,5 do 50-kratni razpon terapevtskih odmerkov za ljudi) niso opazili tumorogene aktivnosti.

V študijah farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so opazili bruhanje. Šteje se, da je bruhanje povezano s pH raztopine, ki vsebuje sapropterin.

Pri podganah in kuncih pri odmerkih, ki so približno 3 in 10-krat večji od največjega priporočenega odmerka za človeka, glede na telesno površino, niso našli jasnih dokazov o teratogenem delovanju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
kalijev citrat (E332)
sukraloza (E955)
askorbinska kislina (E300)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev za shranjevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Laminirana vrečica iz polietilen tereftalata, aluminija in polietilena, toplotno zavarjena na vseh štirih straneh. V kotu vrečke se nahaja notranja zareza za trganje, ki olajša odpiranje vrečke.

Vsaka škatla vsebuje 30 vrečic.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Priprava in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Sapropterin Dipharma prašek za peroralno raztopino je treba dati v vodo ali jabolčni sok in mešati, dokler se ne raztopi. Prašek za peroralno raztopino lahko vmešate tudi v majhno količino mehke hrane (na primer v jabolčno čežano ali puding). Po raztopitvi zdravila Sapropterin Dipharma prašek za peroralno raztopino v vodi je raztopina bistra, brezbarvna do rumenkasta. Pripravek je treba dati v 30 minutah. Za navodila za uporabo glejte poglavje 4.2.

Dajanje prek enteralne hranilne cevke
Predpisani odmerek zdravila Sapropterin Dipharma prašek za peroralno raztopino, raztopljen v vodi, se lahko daje prek enteralne hranilne cevke ≥4 Fr (francoska katetrska lestvica). Pri uporabi enteralne hranilne cevke mora zdravstveni delavec izbrati ustrezno cevko, ki je na voljo na trgu.
Izkazalo se je, da so nazogastrične hranilne cevke iz polivinilklorida (PVC) in poliuretana (PUR) ter hranilne cevke PEG iz silikona združljive s peroralno raztopino. Velikost cevke, ki je primerna za predvideno uporabo in starostno skupino je od 4 do 18 Fr, tj. majhne do srednje velike cevke za hranjenje pediatričnih bolnikov in odraslih. Pri dajanju zdravila upoštevajte navodila proizvajalca hranilne cevke. Da bi zagotovili ustrezno odmerjanje, je treba po dajanju peroralne raztopine enteralno hranilno cevko sprati z vodo. Priporočena velikost enteralne hranilne cevke in prostornina izpiranja za dosego polnega odmerka sta navedeni v spodnji preglednici.

Preglednica 5: Priporočena velikost enteralne hranilne cevke in prostornina izpiranja

Priporočena velikost cevke (premer)	Priporočena prostornina izpiranja (na podlagi cevke z dolžino)
4 Fr	1 ml (50 cm)
8 Fr	10 ml (125 cm)
10 Fr	15 ml (100 cm)
18 Fr	40 ml (125 cm)

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16/02/2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA in NALEPKA NA PLASTENKI

1. IME ZDRAVILA

Sapropterin Dipharma 100 mg tablete za peroralno raztopino

sapropterin dihydrochloride

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg sapropterinijevega diklorida, kar ustreza 77 mg sapropterina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta za peroralno raztopino

30 tablet za peroralno raztopino
120 tablet za peroralno raztopino

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[*Samo na škatli*]
Sapropterin Dipharma 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

[*Samo na škatli*]
Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

[*Samo na škatli*]
PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA 100 mg prašek za peroralno raztopino

1. IME ZDRAVILA

Sapropterin Dipharma 100 mg prašek za peroralno raztopino

sapropterin dihydrochloride

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 100 mg sapropterinijevega diklorida, kar ustreza 77 mg sapropterina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi kalij. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za peroralno raztopino

30 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

Vrečice za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1620/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sapropterin Dipharma 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČICA 100 mg

1. IME ZDRAVILA

Sapropterin Dipharma 100 mg prašek za peroralno raztopino

sapropterin dihydrochloride

2. POSTOPEK UPORABE

peroralna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA 500 mg prašek za peroralno raztopino

1. IME ZDRAVILA

Sapropterin Dipharma 500 mg prašek za peroralno raztopino

sapropterin dihydrochloride

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 500 mg sapropterinijevega diklorida, kar ustreza 384 mg sapropterina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi kalij. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za peroralno raztopino

30 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

Vrečice za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1620/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sapropterin Dipharma 500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČICA 500 mg

1. IME ZDRAVILA

Sapropterin Dipharma 500 mg prašek za peroralno raztopino

sapropterin dihydrochloride

2. POSTOPEK UPORABE

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Sapropterin Dipharma 100 mg tablete za peroralno raztopino
sapropterinijev diklorid (sapropterin dihydrochloride)

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Sapropterin Dipharma in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sapropterin Dipharma
3. Kako jemati zdravilo Sapropterin Dipharma
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sapropterin Dipharma
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Sapropterin Dipharma in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Sapropterin Dipharma vsebuje učinkovino sapropterin, ki je sintetična kopija telesu lastne snovi, imenovane tetrahidrobiopterin (BH4). Telo spojino BH4 potrebuje za uporabo aminokisline, imenovane fenilalanin, za izgradnjo druge aminokisline, imenovane tirozin.

Zdravilo Sapropterin Dipharma se uporablja za zdravljenje hiperfenilalaninemije (HPA) ali fenilketonurije (PKU) pri bolnikih vseh starosti. HPA in PKU sta posledici nenormalno visokih ravni fenilalanina v krvi, ki so lahko škodljive. Zdravilo Sapropterin Dipharma zniža te ravni pri nekaterih bolnikih, ki se odzovejo na BH4, in lahko pomaga povečati količino fenilalanina, ki se lahko vključi v prehrano.

To zdravilo se uporablja tudi za zdravljenje dedne bolezni, imenovane pomanjkanje BH4, pri bolnikih vseh starosti, katerih telo ne more tvoriti dovolj BH4. Zaradi zelo nizke ravni BH4 se fenilalanin ne uporablja pravilno in se njegova raven dvigne, kar ima za posledico škodljive učinke. Z nadomeščanjem BH4, ki ga telo ne more proizvesti, zdravilo Sapropterin Dipharma zmanjša škodljivi presežek fenilalanina v krvi in poveča prehransko toleranco na fenilalanin.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sapropterin Dipharma

Ne jemljite zdravila Sapropterin Dipharma
- če ste alergični na sapropterin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Pred začetkom jemanja zdravila Sapropterin Dipharma se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, še zlasti:
- če ste stari 65 let ali več;
- če imate težave z ledvicami ali jetri;

- če ste bolni. Med boleznijo se priporoča posvetovanje z zdravnikom, saj se lahko raven fenilalanina v krvi poveča;
- če imate nagnjenost h konvulzijam.

Med zdravljenjem z zdravilom Sapropterin Dipharma bo vaš zdravnik testiral vašo kri, da bi preveril, koliko fenilalanina in tirozina vsebuje, in se bo morda odločil, da bo po potrebi prilagodil odmerek zdravila Sapropterin Dipharma ali vašo prehrano.

Z dietno prehrano, ki vam jo je priporočil zdravnik, morate nadaljevati. Svoje dietne prehrane ne smete spreminjati brez posvetovanja z zdravnikom. Tudi če jemljete zdravilo Sapropterin Dipharma, se lahko pojavijo hude nevrološke težave, če vaše ravni fenilalanina v krvi niso dobro nadzorovane. Vaš zdravnik mora med zdravljenjem z zdravilom Sapropterin Dipharma še naprej pogosto spremljati ravni fenilalanina v vaši krvi, **da zagotovi, da ravni fenilalanina v krvi niso previsoke ali prenizke.**

Druga zdravila in zdravilo Sapropterin Dipharma
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zlasti morate svojemu zdravniku povedati, če uporabljate:
- levodopo (ki se uporablja za zdravljenje Parkinsonove bolezni),
- zdravila za zdravljenje raka (npr. metotreksat),
- zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (npr. trimetoprim),
- zdravila, ki povzročajo razširitev krvnih žil (kot so gliceril trinitrat (GTN), izosorbid dinitrat (ISDN), natrijev nitroprusid (SNP), molsidomin, minoksidil).

Nosečnost, dojenje in plodnost
Če ste noseči ali dojite, mislite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste noseči, vam bo vaš zdravnik povedal, kako ustrezno nadzorovati ravni fenilalanina. Če pred ali med nosečnostjo te ravni niso skrbno nadzorovane, bi to lahko škodilo vam in vašemu otroku. Vaš zdravnik bo nadziral omejitev vnosa fenilalanina s hrano pred in med nosečnostjo.

Če se s strogo dieto raven fenilalanina v krvi ne zniža ustrezno, bo vaš zdravnik razmislil, ali morate jemati to zdravilo.

Tega zdravila ne smete jemati, če dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Ni pričakovati, da bi zdravilo Sapropterin Dipharma vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Sapropterin Dipharma vsebuje natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Sapropterin Dipharma

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerjanje pri PKU
Priporočeni začetni odmerek zdravila Sapropterin Dipharma pri bolnikih s PKU je 10 mg na vsak kg telesne mase. Za povečanje absorpcije jemljite zdravilo Sapropterin Dipharma kot enkratni dnevni odmerek skupaj z obrokom in vsak dan ob istem času, najbolje zjutraj. Zdravnik lahko vaš odmerek prilagodi, običajno med 5 in 20 mg na vsak kg telesne mase na dan, odvisno od vašega stanja.

Odmerjanje pri pomanjkanju BH4

Priporočeni začetni odmerek zdravila Sapropterin Dipharma pri bolnikih s pomanjkanjem BH4 je 2 do 5 mg na vsak kg telesne mase. Za povečanje absorpcije jemljite zdravilo Sapropterin Dipharma z obrokom. Celoten dnevni odmerek razdelite na dva ali tri odmerke, porazdeljene čez dan. Vaš zdravnik lahko vaš odmerek prilagodi do največ 20 mg na vsak kg telesne mase na dan, odvisno od vašega stanja.

Spodnja preglednica podaja primer izračuna ustreznega odmerka.

Telesna masa (kg)	Število 100 mg tablet (odmerek 10 mg/kg)	Število 100 mg tablet (odmerek 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Način uporabe
Bolniki s PKU vzamejo celoten dnevni odmerek enkrat dnevno, vsak dan ob istem času, po možnosti zjutraj.

Pri bolnikih s pomanjkanjem BH4 je celotni dnevni odmerek razdeljen na dva ali tri odmerke preko dneva.

Uporaba pri vseh bolnikih
Predpisano število tablet dajte v kozarec ali skodelico vode ali jabolčnega soka, kot je natančno opisano spodaj, in mešajte, dokler se ne raztopijo.

Traja lahko nekaj minut, da se tablete raztopijo. Da se tablete hitreje raztopijo, jih lahko zdrobite. V raztopini so lahko vidni majhni delci, ki pa ne bodo vplivali na učinkovitost zdravila.
Raztopljen pripravek zdravila Sapropterin Dipharma popijte z obrokom v 15 do 20 minutah po pripravi.
Sapropterin Dipharma tablete za peroralno raztopino lahko tudi zdrobite in jih nato vmešate v majhno količino mehke hrane, kot je jabolčna čežana ali puding.

Če je potrebno, lahko Sapropterin Dipharma tablete za peroralno raztopino dajete prek enteralne hranilne cevke. Za podrobnosti o tem, kako to storiti, vprašajte svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Uporaba pri bolnikih s telesno maso nad 20 kg
Tablete dajte v kozarec ali skodelico z vodo (60 do 240 ml) ali jabolčnim sokom in mešajte, dokler se ne raztopijo. Tablete za peroralno raztopino lahko vmešate tudi v majhno količino mehke hrane.

Uporaba pri otrocih s telesno maso do 20 kg
Odmerek temelji na telesni masi. Ta se bo z otrokovo rastjo spremenila. Vaš zdravnik vam bo povedal:

- število tablet zdravila Sapropterin Dipharma, potrebnih za en odmerek,
- količino vode ali jabolčnega soka, potrebnega za mešanje enega odmerka zdravila Sapropterin Dipharma,
- količino raztopine, ki jo boste morali dati svojemu otroku za predpisani odmerek.

Vaš otrok naj raztopino popije skupaj z obrokom.

Otroku dajte predpisano količino raztopine v 15 do 20 minutah po raztopitvi. Če otroku ne morete dati odmerka v 15 do 20 minutah po raztapljanju tablet, boste morali pripraviti novo raztopino, saj se neuporabljene raztopine po 20 minutah ne sme več uporabljati. Pri odmerkih 100 mg in večkratnikih 100 mg, lahko tablete za peroralno raztopino vmešate tudi v majhno količino mehke hrane, kot je jabolčna čežana ali puding.

Potrebščine, potrebne za pripravo in dajanje odmerka zdravila Sapropterin Dipharma vašemu otroku:
- število tablet zdravila Sapropterin Dipharma, potrebnih za en odmerek,
- merica za zdravilo z oznakami za 20, 40, 60 in 80 ml,
- kozarec ali skodelica,
- žlička ali čist kuhinjski pripomoček za mešanje
- brizga za peroralno dajanje (z oznakami, razdeljenimi na 1 ml) (10 ml brizga za odmerjanje količin ≤ 10 ml ali 20 ml brizga za odmerjanje količin > 10 ml).

Prosite svojega zdravnika za merico za raztapljanje tablet in 10 ml ali 20 ml brizgo za peroralno dajanje, če teh potrebščin nimate.

Postopek za pripravo in jemanje odmerka:
- V merico za zdravilo dajte predpisano število tablet. V merico za zdravilo nalijte ustrezno količino vode ali jabolčnega soka, kot vam je naročil zdravnik (zdravnik vam je na primer naročil, da uporabite 20 ml vode za raztapljanje ene tablete zdravila Sapropterin Dipharma). Preverite, ali se količina tekočine ujema s količino, ki vam jo je povedal zdravnik. Mešajte z žličko ali čistim pripomočkom, dokler se tablete ne raztopijo.
- Če vam je zdravnik naročil, da dajte le del raztopine, usmerite konico brizge za peroralno dajanje v merico za zdravilo. Počasi potegnite bat nazaj, da izvlečete ustrezno količino, kot vam je naročil zdravnik.
- Raztopino prenesite tako, da počasi pritiskate bat, dokler se vsa raztopina v peroralni brizgi ne prenese v kozarec ali skodelico za dajanje zdravila (npr. če vam je zdravnik naročil, da raztopite dve tableti zdravila Sapropterin Dipharma v 40 ml vode ali jabolčnega soka in otroku daste 30 ml, boste morali 20-ml peroralno brizgo uporabiti dvakrat, da izvlečete 30 ml (20 ml + 10 ml) raztopine in jo prenesete v kozarec ali skodelico za dajanje zdravila). Za dajanje količin ≤ 10 ml uporabite 10-ml brizgo za peroralno dajanje, za dajanje količin > 10 ml pa 20-ml brizgo za peroralno dajanje.
- Če je vaš otrok premajhen, da bi lahko pil iz kozarca ali skodelice, mu lahko raztopino daste z brizgo za peroralno dajanje. Iz raztopine, pripravljene v skodelici za zdravilo, potegnite predpisano količino in vstavite konico peroralne brizge v otrokova usta. Konico brizge za peroralno dajanje usmerite v eno od lic. Počasi pritiskajte na bat, tako da naenkrat iztisnete majhno količino, dokler ne iztisnete vse raztopine, ki je prisotna v brizgi za peroralno dajanje.
- Preostalo raztopino zavrzite. Odstranite bat iz telesa brizge za peroralno dajanje. Oba dela brizge za peroralno dajanje in merico za zdravilo operite s toplo vodo in posušite na zraku. Ko je brizga za peroralno dajanje suha, vstavite bat nazaj v telo brizge. Brizgo za peroralno dajanje in merico za zdravilo shranite za naslednjo uporabo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sapropterin Dipharma, kot bi smeli
Če vzamete večji odmerek zdravila Sapropterin Dipharma, kot je predpisano, se lahko pojavijo neželeni učinki, ki lahko vključujejo glavobol in omotico. Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sapropterin Dipharma od predpisanega, se takoj posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Sapropterin Dipharma
Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.

Če ste prenehali jemati zdravilo Sapropterin Dipharma
Ne prenehajte jemati zdravila Sapropterin Dipharma brez predhodnega pogovora s svojim zdravnikom, saj se lahko raven fenilalanina v krvi poveča.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Poročali so o nekaj primerih alergijskih reakcij (kot so kožni izpuščaji in resne reakcije). Njihova pogostnost ni znana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Če imate rdeča, srbeča ali izbočena območja (koprivnico), vam teče iz nosu, hiter ali neenakomeren srčni utrip, otekanje jezika in grla, kihate, sopete, imate resne težave pri dihanju ali ste omotični, imate morda resno alergijsko reakcijo na zdravilo. Če opazite takšne znake, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi)
Glavobol in izcedek iz nosu.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)
Vneto grlo, kongestija nosne sluznice ali zamašen nos, kašelj, driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, prenizka raven fenilalanina pri preiskavah krvi, prebavne motnje in slabost (navzea) (glejte poglavje 2: "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Gastritis (vnetje želodčne sluznice), ezofagitis (vnetje sluznice požiralnika).

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Sapropterin Dipharma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

To zdravilo ne zahteva posebnih temperaturnih pogojev shranjevanja.
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Sapropterin Dipharma
- Učinkovina je sapropterinijev diklorid. Ena tableta vsebuje 100 mg sapropterinijevega diklorida, kar ustreza 77 mg sapropterina.
- Druge sestavine zdravila so manitol (E421), krospovidon tipa A, kopovidon K 28, askorbinska kislina (E300), natrijev stearil fumarat, riboflavin (E101), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551). Glejte poglavje 2. "Zdravilo Sapropterin Dipharma vsebuje natrij".

Izgled zdravila Sapropterin Dipharma in vsebina pakiranja
100 mg tablete za peroralno raztopino zdravila Sapropterin Dipharma so belkaste do svetlo rumene, okrogle tablete velikosti približno 10 mm x 3,65 mm z vtisnjeno oznako "11" na eni strani in zarezo na drugi strani.
Zareza ni namenjena delitvi tablete.

Na voljo je v plastenkah z za otroke varnim zapiralom z navojnim pokrovčkom, ki vsebuje sušilno sredstvo (silicijev dioksid). Pakiranja po 30 in 120 topnih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Dipharma Arzneimittel GmbH
Offheimer Weg 33
65549 Limburg a. d. Lahn
Nemčija

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

ali

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: http://www.ema.europa.eu.

Navodilo za uporabo

Sapropterin Dipharma 100 mg prašek za peroralno raztopino
Sapropterin Dipharma 500 mg prašek za peroralno raztopino
sapropterinijev diklorid (sapropterin dihydrochloride)

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Sapropterin Dipharma in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sapropterin Dipharma
3. Kako jemati zdravilo Sapropterin Dipharma
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sapropterin Dipharma
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Sapropterin Dipharma in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Sapropterin Dipharma vsebuje učinkovino sapropterin, ki je sintetična kopija telesu lastne snovi, imenovane tetrahidrobiopterin (BH4). Telo spojino BH4 potrebuje za uporabo aminokisline, imenovane fenilalanin, za izgradnjo druge aminokisline, imenovane tirozin.

Zdravilo Sapropterin Dipharma se uporablja za zdravljenje hiperfenilalaninemije (HPA) ali fenilketonurije (PKU) pri bolnikih vseh starosti. HPA in PKU sta posledici nenormalno visokih ravni fenilalanina v krvi, ki so lahko škodljive. Zdravilo Sapropterin Dipharma zniža te ravni pri nekaterih bolnikih, ki se odzovejo na BH4, in lahko pomaga povečati količino fenilalanina, ki se lahko vključi v prehrano.

To zdravilo se uporablja tudi za zdravljenje dedne bolezni, imenovane pomanjkanje BH4, pri bolnikih vseh starosti, katerih telo ne more tvoriti dovolj BH4. Zaradi zelo nizke ravni BH4 se fenilalanin ne uporablja pravilno in se njegova raven dvigne, kar ima za posledico škodljive učinke. Z nadomeščanjem BH4, ki ga telo ne more proizvesti, zdravilo Sapropterin Dipharma zmanjša škodljivi presežek fenilalanina v krvi in poveča prehransko toleranco na fenilalanin.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sapropterin Dipharma

Ne jemljite zdravila Sapropterin Dipharma
- če ste alergični na sapropterin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Pred začetkom jemanja zdravila Sapropterin Dipharma se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, še zlasti:
- če ste stari 65 let ali več;
- če imate težave z ledvicami ali jetri;

- če ste bolni. Med boleznijo se priporoča posvetovanje z zdravnikom, saj se lahko raven fenilalanina v krvi poveča;
- če imate nagnjenost h konvulzijam.

Med zdravljenjem z zdravilom Sapropterin Dipharma bo vaš zdravnik testiral vašo kri, da bi preveril, koliko fenilalanina in tirozina vsebuje, in se bo morda odločil, da bo po potrebi prilagodil odmerek zdravila Sapropterin Dipharma ali vašo prehrano.

Z dietno prehrano, ki vam jo je priporočil zdravnik, morate nadaljevati. Svoje dietne prehrane ne smete spreminjati brez posvetovanja z zdravnikom. Tudi če jemljete zdravilo Sapropterin Dipharma, se lahko pojavijo hude nevrološke težave, če vaše ravni fenilalanina v krvi niso dobro nadzorovane. Vaš zdravnik mora med zdravljenjem z zdravilom Sapropterin Dipharma še naprej pogosto spremljati ravni fenilalanina v vaši krvi, **da zagotovi, da ravni fenilalanina v krvi niso previsoke ali prenizke.**

Druga zdravila in zdravilo Sapropterin Dipharma
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zlasti morate svojemu zdravniku povedati, če uporabljate:
- levodopo (ki se uporablja za zdravljenje Parkinsonove bolezni),
- zdravila za zdravljenje raka (npr. metotreksat),
- zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (npr. trimetoprim),
- zdravila, ki povzročajo razširitev krvnih žil (kot so gliceril trinitrat (GTN), izosorbid dinitrat (ISDN), natrijev nitroprusid (SNP), molsidomin, minoksidil).

Nosečnost, dojenje in plodnost
Če ste noseči ali dojite, mislite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste noseči, vam bo vaš zdravnik povedal, kako ustrezno nadzorovati ravni fenilalanina. Če pred ali med nosečnostjo te ravni niso skrbno nadzorovane, bi to lahko škodilo vam in vašemu otroku. Vaš zdravnik bo nadziral omejitev vnosa fenilalanina s hrano pred in med nosečnostjo.

Če se s strogo dieto raven fenilalanina v krvi ne zniža ustrezno, bo vaš zdravnik razmislil, ali morate jemati to zdravilo.

Tega zdravila ne smete jemati, če dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Ni pričakovati, da bi zdravilo Sapropterin Dipharma vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Sapropterin Dipharma vsebuje kalij

Zdravilo Sapropterin Dipharma 100 mg prašek za peroralno raztopino
To zdravilo vsebuje 0,3 mmol (11,7 mg) kalija na vrečico. To morajo upoštevati bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic ali bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija.

Zdravilo Sapropterin Dipharma 500 mg prašek za peroralno raztopino
To zdravilo vsebuje 1,6 mmol (62,6 mg) kalija na vrečico. To morajo upoštevati bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic ali bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija.

3. Kako jemati zdravilo Sapropterin Dipharma

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Sapropterin Dipharma 500 mg je namenjeno samo za uporabo pri bolnikih s telesno maso nad 25 kg.

Odmerjanje pri PKU
Priporočeni začetni odmerek zdravila Sapropterin Dipharma pri bolnikih s PKU je 10 mg na vsak kg telesne mase. Za povečanje absorpcije jemljite zdravilo Sapropterin Dipharma kot enkratni dnevni odmerek skupaj z obrokom in vsak dan ob istem času, najbolje zjutraj. Zdravnik lahko vaš odmerek prilagodi, običajno med 5 in 20 mg na vsak kg telesne mase na dan, odvisno od vašega stanja.

Odmerjanje pri pomanjkanju BH4
Priporočeni začetni odmerek zdravila Sapropterin Dipharma pri bolnikih s pomanjkanjem BH4 je 2 do 5 mg na vsak kg telesne mase. Za povečanje absorpcije jemljite zdravilo Sapropterin Dipharma z obrokom. Celoten dnevni odmerek razdelite na dva ali tri odmerke, porazdeljene čez dan. Vaš zdravnik lahko vaš odmerek prilagodi do največ 20 mg na vsak kg telesne mase na dan, odvisno od vašega stanja.

Spodnja preglednica podaja primer izračuna ustreznega odmerka.

Telesna masa (kg)	Število 100 mg vrečic (odmerek 10 mg/kg)	Število 100 mg vrečic (odmerek 20 mg/kg)	Število 500 mg vrečic (odmerek 10 mg/kg)	Število 500 mg vrečic (odmerek 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

Način uporabe
Bolniki s PKU vzamejo celoten dnevni odmerek enkrat dnevno, vsak dan ob istem času, po možnosti zjutraj.

Pri bolnikih s pomanjkanjem BH4 je celotni dnevni odmerek razdeljen na dva ali tri odmerke preko dneva.

Uporaba pri bolnikih s telesno maso nad 20 kg
Prepričajte se, da veste, kolikšen odmerek zdravila Sapropterin Dipharma v prašku vam je predpisal zdravnik.

Zdravilo Sapropterin Dipharma 100 mg prašek za peroralno raztopino
Za večje odmerke vam lahko zdravnik predpiše tudi zdravilo Sapropterin Dipharma 500 mg prašek za peroralno raztopino.

Zdravilo Sapropterin Dipharma 500 mg prašek za peroralno raztopino

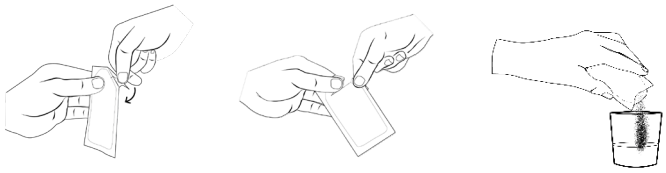
Za točen odmerek vam lahko zdravnik predpiše tudi zdravilo Sapropterin Dipharma 100 mg prašek za peroralno raztopino.

Prepričajte se, ali morate za pripravo svojega odmerka uporabiti zdravilo Sapropterin Dipharma v obliki 100 mg ali 500 mg praška ali pa oboje.

Vrečico(e) odprite šele potem, ko ste pripravljeni, da jih uporabite.

Priprava vrečic(e)
- Odprite vrečico(-e) zdravila Sapropterin Dipharma prašek za peroralno raztopino tako, da jo (jih) prepognete (1) in odtrgate (2) ali prerežete po črtkani črti na zgornjem delu.

- Vsebino vrečice(-) izpraznite (3) v 60 ml do 240 ml vode ali jabolčnega soka. Po raztopitvi praška zdravila Sapropterin Dipharma v vodi mora biti raztopina bistra, brezbarvna do rumenkasta. Prašek za peroralno raztopino lahko vmešate tudi v majhno količino mehke hrane (na primer v jabolčno čežano ali puding).



(1) (2) (3)

Jemanje zdravila
- Raztopino popijte ali mešanico zaužijte v 30 minutah.

Po potrebi se lahko zdravilo Sapropterin Dipharma prašek za peroralno raztopino daje prek enteralne hranilne cevke. Za podrobnosti o tem, kako to storiti, vprašajte svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

<u>*Uporaba pri otrocih s telesno maso do 20 kg*</u>
Za pripravo zdravila Sapropterin Dipharma za otroke s telesno maso do 20 kg uporabljajte samo 100 mg vrečice.

Odmerek temelji na telesni masi. Ta se bo z otrokovo rastjo spremenila. Vaš zdravnik vam bo povedal:
- število 100 mg vrečic zdravila Sapropterin Dipharma, potrebnih za en odmerek,
- količino vode ali jabolčnega soka, potrebnega za mešanje enega odmerka zdravila Sapropterin Dipharma,
- količino raztopine, ki jo boste morali dati svojemu otroku za predpisani odmerek.

Vaš otrok naj raztopino popije skupaj z obrokom.

Otroku dajte predpisano količino raztopine v 30 minutah po raztopitvi. Če otroku odmerka ne morete dati v 30 minutah po raztopitvi praška, boste morali pripraviti novo raztopino, saj se neuporabljene raztopine po 30 minutah ne sme več uporabljati. Pri odmerkih 100 mg in večkratnikom 100 mg, lahko prašek za peroralno raztopino vmešate tudi v majhno količino mehke hrane, kot je jabolčna čežana ali puding.

Potrebščine, potrebne za pripravo in dajanje odmerka zdravila Sapropterin Dipharma vašemu otroku:
- število 100 mg vrečic zdravila Sapropterin Dipharma, potrebnih za en odmerek,
- merica za zdravilo z oznakami za 20, 40, 60 in 80 ml,
- kozarec ali skodelica,
- žlička ali čist kuhinjski pripomoček za mešanje
- brizga za peroralno dajanje (z oznakami, razdeljenimi na 1 ml) (10 ml brizga za odmerjanje količin ≤ 10 ml ali 20 ml brizga za odmerjanje količin > 10 ml).

Prosite svojega zdravnika za merico za raztapljanje praška in 10 ml ali 20 ml brizgo za peroralno dajanje, če teh potrebščin nimate.

Postopek za pripravo in jemanje odmerka:
- V merico za zdravilo dajte predpisano število vrečic zdravila Sapropterin Dipharma 100 mg. V merico za zdravilo nalijte ustrezno količino vode ali jabolčnega soka, kot vam je naročil zdravnik (zdravnik vam je na primer naročil, da uporabite 20 ml vode za raztapljanje ene vrečice zdravila Sapropterin Dipharma). Preverite, ali se količina tekočine ujema s količino, ki vam jo je povedal zdravnik. Mešajte z žličko ali čistim pripomočkom, dokler se prašek ne raztopi. Po raztopitvi praška v vodi mora biti raztopina bistra, brezbarvna do rumenkasta.

- Če vam je zdravnik naročil, da dajte le del raztopine, usmerite konico brizge za peroralno dajanje v merico za zdravilo. Počasi potegnite bat nazaj, da izvlečete ustrezno količino, kot vam je naročil zdravnik.
- Raztopino prenesite tako, da počasi pritiskate bat, dokler se vsa raztopina v peroralni brizgi ne prenese v kozarec ali skodelico za dajanje (npr. če vam je zdravnik naročil, da raztopite dve 100 mg vrečici zdravila Sapropterin Dipharma v 40 ml vode ali jabolčnega soka in otroku daste 30 ml, morate 20-ml peroralno brizgo uporabiti dvakrat, da izvlečete 30 ml (20 ml + 10 ml) raztopine in jo prenesete v kozarec ali skodelico za dajanje). Za dajanje količin ≤ 10 ml uporabite 10-ml brizgo za peroralno dajanje, za dajanje količin > 10 ml pa 20-ml brizgo za peroralno dajanje.
- Če je vaš otrok premajhen, da bi lahko pil iz kozarca ali skodelice, mu lahko raztopino daste z brizgo za peroralno dajanje. Iz raztopine, pripravljene v skodelici za zdravilo, potegnite predpisano količino in vstavite konico peroralne brizge v otrokova usta. Konico brizge za peroralno dajanje usmerite v eno od lic. Počasi pritiskajte na bat, tako da naenkrat iztisnete majhno količino, dokler ne iztisnete vse raztopine, ki je prisotna v brizgi za peroralno dajanje.
- Preostalo raztopino zavrzite. Odstranite bat iz telesa brizge za peroralno dajanje. Oba dela brizge za peroralno dajanje in merico za zdravilo operite s toplo vodo in posušite na zraku. Ko je brizga za peroralno dajanje suha, vstavite bat nazaj v telo brizge. Brizgo za peroralno dajanje in merico za zdravilo shranite za naslednjo uporabo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sapropterin Dipharma, kot bi smeli
Če vzamete večji odmerek zdravila Sapropterin Dipharma, kot je predpisano, se lahko pojavijo neželeni učinki, ki lahko vključujejo glavobol in omotico. Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sapropterin Dipharma od predpisanega, se takoj posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Sapropterin Dipharma
Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.

Če ste prenehali jemati zdravilo Sapropterin Dipharma
Ne prenehajte jemati zdravila Sapropterin Dipharma brez predhodnega pogovora s svojim zdravnikom, saj se lahko raven fenilalanina v krvi poveča.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Poročali so o nekaj primerih alergijskih reakcij (kot so kožni izpuščaji in resne reakcije). Njihova pogostnost ni znana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Če imate rdeča, srbeča ali izbočena območja (koprivnico), vam teče iz nosu, hiter ali neenakomeren srčni utrip, otekanje jezika in grla, kihate, sopete, imate resne težave pri dihanju ali ste omotični, imate morda resno alergijsko reakcijo na zdravilo. Če opazite takšne znake, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi)
Glavobol in izcedek iz nosu.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)
Vneto grlo, kongestija nosne sluznice ali zamašen nos, kašelj, driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, prenizka raven fenilalanina pri preiskavah krvi, prebavne motnje in slabost (navzea) (glejte poglavje 2: "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Gastritis (vnetje želodčne sluznice), ezofagitis (vnetje sluznice požiralnika).

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Sapropterin Dipharma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vrečici in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev za shranjevanje.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Sapropterin Dipharma
- Učinkovina je sapropterinijev diklorid.
  Sapropterin Dipharma 100 mg: Ena vrečica vsebuje 100 mg sapropterinijevega diklorida, kar ustreza 77 mg sapropterina.
  Sapropterin Dipharma 500 mg: Ena vrečica vsebuje 500 mg sapropterinijevega diklorida, kar ustreza 384 mg sapropterina.
- Druge sestavine zdravila so manitol (E421), kalijev citrat (E332), sukraloza (E955) in askorbinska kislina (E300). Glejte poglavje 2. "Zdravilo Sapropterin Dipharma vsebuje kalij".

Izgled zdravila Sapropterin Dipharma in vsebina pakiranja
Prašek za peroralno raztopino je bel do rumenkast prah. Prašek je polnjen v vrečice, ki vsebujejo 100 mg ali 500 mg sapropterinijevega diklorida.

Pakiranja po 30 vrečic.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Dipharma Arzneimittel GmbH
Offheimer Weg 33
65549 Limburg a. d. Lahn
Nemčija
Proizvajalec
Depo-Pack S.r.l.
Via Giovanni Morandi 28
21047 Saronno (VA)
Italija

ali

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: http://www.ema.europa.eu.

Do najnovejših odobrenih informacij »Priprava vrečice(-)« o tem zdravilu lahko dostopate tako, da s pametnim telefonom skenirate kodo QR, ki jo najdete na zunanji škatli. Enake informacije so na voljo tudi na naslednjem naslovu URL: https://leafletsapropterin.ch/