

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sapropterină Dipharma 100 mg comprimate solubile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat solubil conține diclorhidrat de sapropterină (sapropterin dihydrochloride) 100 mg echivalent cu sapropterină 77 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat solubil.

Comprimat rotund alb până la aproape alb, cu dimensiunea de aproximativ 10 mm x 3.65, marcat cu „11” pe una dintre fețe și o linie mediană pe cealaltă față.

Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sapropterină Dipharma este indicat pentru tratamentul hiperfenilalaninemiei (HFA) la adulți, adolescenți și copii de toate vârstele, cu fenilcetonurie (FCU), care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament (vezi pct. 4.2).

De asemenea, Sapropterină Dipharma este indicat pentru tratamentul hiperfenilalaninemiei (HFA) la adulți, adolescenți și copii de toate vârstele cu deficit de tetrahidrobiopterină (BH4), care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu diclorhidrat de sapropterină trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în tratarea FCU și a deficitului de BH4.

În timpul administrării acestui medicament, este necesară monitorizarea activă a ingestiei de fenilalanină din dietă, precum și a ingestiei totale de proteine, pentru a asigura un control adecvat al concentrației plasmatice de fenilalanină și echilibrul nutrițional.

Deoarece HFA determinată fie de FCU, fie de deficitul de BH4, este o afecțiune cronică, odată ce se demonstrează răspunsul la tratament, se recomandă administrarea Sapropterină Dipharma ca tratament de lungă durată (vezi pct. 5.1).

Doze

FCU

Doza de inițiere a tratamentului cu diclorhidrat de sapropterină la pacienții adulți, adolescenți și copii cu FCU este de 10 mg/kg, o dată pe zi. Doza se poate ajusta, de obicei între 5 și 20 mg/kg /zi, pentru a obține și menține concentrațiile plasmatice adecvate de fenilalanină, recomandate de medic.

Deficitul de BH4

Doza de inițiere a tratamentului cu diclorhidrat de sapropterină la pacienții adulți, adolescenți și copii

cu deficit de BH4 este de 2 până la 5 mg/kg greutate corporală, doza zilnică totală. Doza poate fi ajustată până la un total de 20 mg/kg/pe zi.

Sapropterină Dipharma este disponibil sub formă de comprimate de 100 mg. Doza zilnică calculată pe baza greutății corporale trebuie rotunjită până la cel mai apropiat multiplu de 100. De exemplu, o doză zilnică calculată de 401 mg până la 450 mg trebuie rotunjită descrescător la 400 mg, ceea ce corespunde la 4 comprimate. O doză calculată de 451 mg până la 499 mg trebuie rotunjită crescător până la 500 mg, ceea ce corespunde la 5 comprimate.

Ajustarea dozei

Tratamentul cu sapropterină poate scădea nivelurile de fenilalanină din sânge sub valoarea terapeutică dorită. Poate fi necesară ajustarea dozei de diclorhidrat de sapropterină sau modificarea aportului alimentar de fenilalanină pentru a atinge și menține nivelurile de fenilalanină din sânge în intervalul terapeutic dorit.

Nivelurile de fenilalanină și tirozină din sânge trebuie determinate în special la copii și adolescenți, după una sau două săptămâni de la fiecare ajustare a dozei, și monitorizate frecvent ulterior, sub îndrumarea medicului curant.

Dacă în timpul tratamentului cu diclorhidrat de sapropterină se observă un control inadecvat al nivelurilor de fenilalanină din sânge, trebuie verificată corectitudinea respectării de către pacient a tratamentului prescris și a dietei, înainte de a se lua în considerare reglarea dozei de sapropterină.

Întreruperea tratamentului se face numai sub supravegherea medicului. Pot fi necesare monitorizări mai frecvente, deoarece nivelurile de fenilalanină din sânge pot crește. Este posibil să fie necesară modificarea dietei, pentru a menține nivelurile de fenilalanină din sânge în intervalul terapeutic dorit.

Determinarea răspunsului

Este esențial să se inițieze administrarea cât mai curând posibil, pentru a evita apariția manifestărilor clinice ireversibile ale tulburărilor neurologice la pacienții copii și adolescenți, precum și a deficitelor cognitive și a tulburărilor psihice la adulți, determinate de concentrațiile plasmatice constant crescute ale fenilalaninei.

Răspunsul la acest medicament este determinat de scăderea concentrației plasmatice de fenilalanină. Concentrațiile plasmatice ale fenilalaninei trebuie determinate înainte de administrarea diclorhidratului de sapropterină și după o săptămână de la începerea administrării cu doza de inițiere recomandată. Dacă se observă o reducere nesatisfăcătoare a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină, atunci doza poate fi crescută săptămânal până la maximum 20 mg/kg și zi, cu monitorizarea săptămânală continuă a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină timp de peste o lună. Ingestia de fenilalanină din dietă trebuie menținută la o valoare constantă pe parcursul acestei perioade.

Un răspuns satisfăcător este definit ca o reducere $\geq 30\%$ a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină sau atingerea obiectivelor terapeutice cu privire la concentrațiile plasmatice de fenilalanină definite pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant. Pacienții care nu vor atinge acest nivel de răspuns în timpul perioadei test de o lună, trebuie considerați ca non-responsivi, acești pacienți nu trebuie tratați cu diclorhidrat de sapropterină și administrarea diclorhidratului de sapropterină trebuie întreruptă.

Odată ce răspunsul la medicament a fost stabilit, doza poate fi ajustată la valori cuprinse între 5 și 20 mg/kg și zi, în funcție de răspunsul terapeutic.

Se recomandă determinarea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină și tirozină la una sau două săptămâni după fiecare ajustare a dozei și monitorizarea frecventă ulterior, sub îndrumarea medicului curant. Pacienții tratați cu diclorhidrat de sapropterină trebuie să continue dieta restrictivă în fenilalanină și să efectueze evaluări clinice regulate (cum ar fi monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină și tirozină, a aportului nutrițional și a dezvoltării psihomotorii).

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea diclorhidratului de sapropterină la pacienți cu vârste de peste 65 de ani nu au fost stabilite. Se recomandă prudență în cazul prescrierii la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală sau hepatică

Siguranța și eficacitatea diclorhidratului de sapropterină la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost stabilite. Se recomandă prudență în cazul prescrierii la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Dozele sunt aceleași pentru adulți, adolescenți și copii.

Mod de administrare

Utilizare orală, după dizolvare.

Comprimatele de Sapropterină Dipharma trebuie administrate în timpul mesei, pentru a crește absorbția.

În cazul pacienților cu FCU, Sapropterină Dipharma trebuie administrat sub formă de doză unică și la aceeași oră în fiecare zi, de preferat dimineața.

În cazul pacienților cu deficit de BH4, doza zilnică trebuie împărțită pentru 2 sau 3 administrări, distribuite pe durata zilei.

Numărul de comprimate prescris trebuie pus într-un pahar sau cană cu apă și amestecat până se dizolvă. Dizolvarea comprimatelor poate să dureze câteva minute. Comprimatele pot fi zdrobite în prealabil pentru a accelera dizolvarea. Unele particule mici pot rămâne vizibile în soluție, dar nu vor influența eficacitatea medicamentului. Soluția preparată trebuie administrată într-un interval de 15-20 minute.

Pacienți cu greutate corporală peste 20 kg

Numărul de comprimate prescris trebuie pus într-un pahar sau cană care conține 120 până la 240 ml de apă și amestecat până se dizolvă.

Copii cu greutate corporală de până la 20 kg

Dispozitivele de măsurare necesare pentru administrarea dozei la copii cu greutate corporală de până la 20 kg (măsură dozatoare cu gradații la 20, 40, 60, 80 ml; seringi pentru administrare orală de 10 ml și 20 ml cu gradații la diviziuni de 1 ml) nu sunt incluse în ambalajul Sapropterină Dipharma. Aceste dispozitive sunt furnizate către centre specializate pentru copii cu erori înnăscute de metabolism, pentru a fi distribuite persoanelor care îngrijesc pacienții.

În funcție de doză (exprimată în mg/kg și zi), numărul adecvat de comprimate trebuie dizolvat într-un volum de apă prezentat în Tabelele 1-4, în care volumul de soluție care urmează să fie administrat se calculează în funcție de doza zilnică totală prescrisă. Numărul de comprimate prescris pentru o doză de 2, 5, 10 și 20 mg/kg și zi trebuie introdus într-un recipient (care arată marcaje gradate corespunzătoare la 20, 40, 60 și 80 ml) cu cantitatea de apă prezentată în Tabelele 1-4 și trebuie amestecat până la dizolvare.

Dacă trebuie administrată doar o parte din această soluție, trebuie utilizată o seringă pentru administrare orală pentru a extrage volumul de soluție care urmează să fie administrat. Soluția poate fi transferată apoi în altă cană în vederea administrării medicamentului. Pentru copiii mici poate fi utilizată o seringă pentru administrare orală. Pentru administrarea volumelor ≤ 10 ml trebuie utilizată o seringă pentru administrare orală de 10 ml, iar pentru administrarea volumelor > 10 ml trebuie utilizată o seringă pentru administrare orală de 20 ml.

Tabelul 1: 2 mg/kg și zi – Tabel de dozare pentru copii cu greutatea sub 20 kg

Greutate (kg)	Doza totală (mg/zi)	Numărul de comprimate care trebuie dizolvate (Numai concentrația de 100 mg)	Volum de dizolvare (ml)	Volumul de soluție care urmează să fie administrat (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

*Arată volumul pentru doza zilnică totală.

În cazul soluțiilor provenite din formularea de comprimat, eliminați soluția neutilizată în termen de 20 de minute.

Tabelul 2: 5 mg/kg și zi – Tabel de dozare pentru copii cu greutatea sub 20 kg

Greutate (kg)	Doza totală (mg/zi)	Numărul de comprimate care trebuie dizolvate (Numai concentrația de 100 mg)	Volum de dizolvare (ml)	Volumul de soluție care urmează să fie administrat (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

*Arată volumul pentru doza zilnică totală.

În cazul soluțiilor provenite din formularea de comprimat, eliminați soluția neutilizată în termen de 20

de minute.

Tabelul 3: 10 mg/kg și zi – Tabel de dozare pentru copii cu greutatea sub 20 kg

Greutate (kg)	Doza totală (mg/zi)	Numărul de comprimate care trebuie dizolvate (Numai concentrația de 100 mg)	Volum de dizolvare (ml)	Volumul de soluție care urmează să fie administrat (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

*Arată volumul pentru doza zilnică totală.

În cazul soluțiilor provenite din formularea de comprimat, eliminați soluția neutilizată în termen de 20 de minute.

Tabelul 4: 20 mg/kg pe zi – Tabel de dozare pentru copii cu greutatea sub 20 kg

Greutate (kg)	Doza totală (mg/zi)	Numărul de comprimate care trebuie dizolvate (Numai concentrația de 100 mg)	Volum de dizolvare (ml)	Volumul soluției care urmează să fie administrată (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
----	-----	---	----	----

*Arată volumul pentru doza zilnică totală.

În cazul soluțiilor provenite din formularea de comprimat, eliminați soluția neutilizată în termen de 20 de minute.

În vederea curățării, pistonul trebuie scos din corpul seringii pentru administrare orală. Ambele părți ale seringii pentru administrare orală, precum și măsura dozatoare, trebuie spălate cu apă caldă și lăsate să se usuce la aer. După uscarea seringii pentru administrare orală, pistonul trebuie reintrodus în corpul seringii. Seringa pentru administrare orală și măsura dozatoare trebuie păstrate pentru următoarea utilizare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Aportul alimentar

Pacienții tratați cu diclorhidrat de sapropterină trebuie să continue dieta restrictivă în fenilalanină și să efectueze evaluări clinice regulate (cum sunt monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină și tirozină, a aportului nutrițional și a dezvoltării psihomotorii).

Concentrații plasmatice scăzute de fenilalanină și tirozină

O disfuncție permanentă sau recurentă a căii de metabolizare a fenilalanin-tirozin-dihidroxi-L-fenilalaninei (DOPA) poate duce la un deficit al sintezei de proteine și neurotransmițători din organism. Expunerea prelungită la concentrații plasmatice scăzute de fenilalanină și tirozină în perioada copilăriei a fost asociată cu afectarea dezvoltării sistemului nervos. În timpul administrării diclorhidratului de sapropterină este necesară monitorizarea activă a ingestiei de fenilalanină din dietă, precum și a ingestiei totale de proteine pentru a asigura un control adecvat al concentrației plasmatice de fenilalanină și echilibrul nutrițional.

Perturbări ale stării de sănătate

Se recomandă efectuarea unui consult medical în cazul apariției altor boli, deoarece concentrațiile plasmatice de fenilalanină pot crește.

Tulburări convulsive

Se recomandă precauție la prescrierea diclorhidratului de sapropterină la pacienții tratați cu levodopa. S-au observat cazuri de convulsii, exacerbare a convulsiilor, creștere a excitabilității și a iritabilității în cazul administrării concomitente de levodopa și sapropterină la pacienții cu deficit de BH4 (vezi pct. 4.5).

Întreruperea tratamentului

După întreruperea tratamentului poate apărea fenomenul de rebound, definit prin creșterea concentrației plasmatice de fenilalanină peste valorile anterioare tratamentului.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu <1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deși administrarea concomitentă de inhibitori ai dihidrofolat reductazei (cum ar fi metotrexat,

trimetoprim) nu a fost studiată, astfel de medicamente pot interfera cu metabolismul BH4. Se recomandă precauție în cazul utilizării acestor medicamente în timpul tratamentului cu diclorhidrat de sapropterină.

BH4 este un cofactor al oxid nitric sintetazei. Se recomandă precauție în cazul utilizării concomitente a diclorhidrat de sapropterină cu toate medicamentele care produc vasodilatație (inclusiv cele administrate topic) din cauza afectării metabolizării oxidului nitric (NO) sau a acțiunii acestuia, inclusiv donori de NO clasici (de exemplu trinitrat de gliceril (nitroglicerină), isosorbid dinitrat (ISDN), nitroprusiat de sodiu (NPS), molsidomină), inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE-5) și minoxidil.

Se recomandă precauție la prescrierea diclorhidratului de sapropterină la pacienții tratați cu levodopa. S-au observat cazuri de convulsii, exacerbare a convulsiilor, creștere a excitabilității și a iritabilității în timpul administrării concomitente de levodopa și sapropterină la pacienții cu deficit de BH4.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea diclorhidratului de sapropterină la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra gestației, dezvoltării embrionare sau fetale, parturii sau dezvoltării postnatale.

Datele disponibile cu privire la riscul matern și/sau embrio-fetal asociat bolii în urma Studiului colaborativ privind fenilcetonuria maternă, efectuat la un număr moderat de sarcini cu feți viabili și nașteri (între 300-1000), la femeile diagnosticate cu FCU, au demonstrat că valori ale concentrațiilor de fenilalanină de peste 600 $\mu\text{mol/l}$, necontrolate terapeutic, sunt asociate cu o incidență foarte crescută a anomaliilor neurologice, cardiace și de creștere, precum și a dismorfismelor faciale.

Prin urmare, concentrațiile plasmatice de fenilalanină din sângele matern trebuie strict controlate înaintea și în timpul sarcinii. În cazul în care concentrațiile plasmatice de fenilalanină din sângele matern nu sunt strict controlate înaintea și în timpul sarcinii, acest lucru poate fi dăunător atât pentru mamă, cât și pentru făt. Supravegherea de către medic a aportului alimentar de fenilalanină înaintea și pe întreaga durată a sarcinii este prima opțiune de tratament pentru această grupă de pacienți. Utilizarea diclorhidratului de sapropterină trebuie luată în considerare numai dacă un regim alimentar strict nu duce la o reducere adecvată a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină. Se recomandă precauție la prescrierea medicamentului la femeile gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sapropterina sau metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Diclorhidratul de sapropterină nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

În studiile preclinice nu s-au observat efecte ale sapropterinei asupra fertilității la masculi și femele.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sapropterină Dipharm nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Aproximativ 35% din 579 pacienți cu vârsta de 4 ani și peste, tratați cu diclorhidrat de sapropterină (5

până la 20 mg/kg și zi) în studiile clinice efectuate cu sapropterină au prezentat reacții adverse. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cefaleea și rinoreea.

Într-un studiu clinic ulterior, aproximativ 30% dintre cei 27 copii cu vârsta sub 4 ani, tratați cu diclorhidrat de sapropterină (10 sau 20 mg/kg și zi) au prezentat reacții adverse. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt „scăderea concentrațiilor de aminoacizi” (hipofenilalaninemie), vărsăturile și rinita.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

În studiile clinice pivot și în experiența de după punerea pe piață a sapropterinei, au fost identificate următoarele reacții adverse.

Pentru terminologia privind frecvența, utilizată în continuare, sunt valabile următoarele definiții:

foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: Reacții de hipersensibilitate (inclusiv reacții alergice grave) și erupție cutanată tranzitorie

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: Hipofenilalaninemie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte frecvente: Rinoree

Frecvente: Durere faringo-laringiană, congestie nazală, tuse

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Diaree, vărsături, durere abdominală, dispepsie, greață

Cu frecvență necunoscută: Gastrită, esofagită

Copii și adolescenți

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți au fost în cea mai mare parte similare cu cele observate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cefaleea și amețelile au fost raportate după administrarea de diclorhidrat de sapropterină peste doza maximă recomandată de 20 mg/kg/ pe zi. Tratamentul supradozajului este simptomatic. A fost observată o scurtare a intervalului QT (- 8,32 msec) în cadrul unui studiu cu o singură supradoză terapeutică de 100 mg/kg (de 5 ori doza maximă recomandată); acest lucru trebuie luat în considerare în cazul abordării pacienților care au un interval QT scurtat preexistent (de exemplu pacienți cu

antecedente heredocolaterale de sindrom de QT scurt).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, diferite medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX07

Mecanism de acțiune

Hiperfenilalaninemia (HFA) se caracterizează printr-o creștere anormală a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină și, de regulă, se datorează unor mutații autozomal recesive implicând genele care codifică enzima fenilalaninhidroxilaza (în cazul fenilcetonuriei, FCU) sau enzimele implicate în biosinteza 6R-tetrahidrobiopterinei (6R-BH4) sau regenerarea acesteia (în cazul deficitului de BH4). Deficitul de BH4 este un grup de afecțiuni care se datorează unor mutații sau deleții la nivelul genelor care codifică una dintre cele cinci enzime responsabile pentru biosinteza sau reciclarea BH4. În ambele cazuri, fenilalanina nu poate fi transformată efectiv în aminoacidul tirozină, ceea ce duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină.

Sapropterina este o versiune sintetică a 6R-BH4 natural, care este un cofactor al hidroxilazelor fenilalaninei, tirozinei și triptofanului.

Scopul administrării diclorhidrat de sapropterină la pacienții cu fenilcetonurie care răspund la BH4 este de a intensifica activitatea fenilalaninhidroxilazei deficitare și, astfel, de a crește sau de a restabili metabolizarea oxidativă a fenilalaninei, la un nivel suficient pentru a reduce sau menține concentrațiile plasmatice de fenilalanină, de a preveni sau de a scădea acumularea ulterioară de fenilalanină și de a crește toleranța la aportul alimentar de fenilalanină. Scopul administrării diclorhidratului de sapropterină la pacienții cu deficit de BH4 este de a înlocui cantitatea deficitară de BH4, și astfel, de a restabili activitatea fenilalaninhidroxilazei.

Eficacitate clinică Eficacitate și siguranță clinică

Studiile clinice de fază III efectuate cu sapropterină la pacienți cu FCU au inclus 2 studii randomizate, controlate cu placebo. Rezultatele acestor studii au demonstrat eficacitatea sapropterinei în reducerea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină, precum și în creșterea toleranței la aportul alimentar de fenilalanină.

La 88 subiecți cu FCU ineficient controlată, care aveau concentrații plasmatice crescute de fenilalanină la selectare, o doză de 10 mg/kg și zi de diclorhidrat de sapropterină a redus semnificativ concentrațiile plasmatice de fenilalanină, comparativ cu placebo. Concentrațiile plasmatice inițiale ale fenilalaninei în grupul celor tratați cu sapropterină și în grupul la care s-a administrat placebo au fost similare, media $\pm$ DS a concentrațiilor plasmatice inițiale de fenilalanină fiind $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ și respectiv $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. La sfârșitul perioadei de 6 săptămâni de studiu, scăderea medie $\pm$ DS față de concentrațiile plasmatice inițiale de fenilalanină a fost de $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ pentru grupul tratat cu sapropterină ($n=41$), comparativ cu o creștere de $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ pentru grupul la care s-a administrat placebo ($n=47$) ($p < 0,001$). La pacienții cu concentrații plasmatice inițiale de fenilalanină $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, 41,9% (13/31) dintre cei tratați cu sapropterină și 13,2% (5/38) dintre cei la care s-a administrat placebo au avut concentrații plasmatice de fenilalanină $< 600 \mu\text{mol/l}$ la sfârșitul perioadei de 6 săptămâni de studiu ($p=0,012$).

Într-un alt studiu, controlat cu placebo, desfășurat pe o perioadă de 10 săptămâni, 45 pacienți cu FCU având concentrațiile plasmatice de fenilalanină controlate printr-o dietă restrictivă în fenilalanină (concentrațiile plasmatice de fenilalanină $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ la înrolare) au fost randomizați în raport de 3:1 pentru tratament cu diclorhidrat de sapropterină în doză de 20 mg/kg și zi ($n=33$) sau administrare de placebo ($n=12$). După 3 săptămâni de tratament cu diclorhidrat de sapropterină în doză de 20 mg/kg și

zi, concentrațiile plasmatice de fenilalanină au fost semnificativ reduse; scăderea medie $\pm$ DS față de concentrațiile plasmatice inițiale ale fenilalaninei pentru acest grup a fost de $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). După 3 săptămâni, toți subiecții, atât cei tratați cu sapropterină, cât și cei la care s-a administrat placebo, au continuat dieta restrictivă în fenilalanină, iar aportul de fenilalanină din dietă a fost crescut sau scăzut folosind suplimente standardizate de fenilalanină, cu scopul de a menține concentrațiile plasmatice de fenilalanină $< 360 \mu\text{mol/l}$. Toleranța la fenilalanina din dietă a fost semnificativ diferită în grupul celor tratați cu sapropterină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Creșterea medie $\pm$ DS a toleranței la fenilalanina din dietă a fost de $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg}$ și zi pentru grupul tratat cu diclorhidrat de sapropterină în doză de 20 mg/kg și zi, comparativ cu $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg}$ și zi pentru grupul la care s-a administrat placebo ($p=0,006$). Pentru grupul tratat cu sapropterină, media $\pm$ DS a toleranței totale la fenilalanina din dietă a fost $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg}$ și zi pe durata tratamentului cu diclorhidrat de sapropterină în doză de 20 mg/kg și zi, comparativ cu $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg}$ și zi înainte de tratament.

Copii și adolescenți

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica populațională ale diclorhidrat de sapropterină la copii și adolescenți cu vârsta < 7 ani au fost studiate în cadrul a două studii în regim deschis.

Primul studiu a reprezentat un studiu multicentric, în regim deschis, randomizat, controlat, la copii cu vârsta < 4 ani, cu diagnostic confirmat de PKU. Au fost randomizați 56 de pacienți copii cu FCU, cu vârsta < 4 ani, în raport de 1:1, pentru a li se administra fie 10 mg/kg și zi de diclorhidrat de sapropterină împreună cu un regim alimentar cu restricție de fenilalanină ($n=27$), fie exclusiv un regim alimentar cu restricție de fenilalanină ($n=29$) într-o perioadă de studiu de 26 săptămâni.

S-a intenționat menținerea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină la toți pacienții într-un interval de $120\text{-}360 \mu\text{mol/l}$ (definit ca ≥ 120 și $< 360 \mu\text{mol/l}$) prin monitorizarea aportului alimentar în perioada de studiu de 26 săptămâni. Dacă după aproximativ 4 săptămâni, toleranța la fenilalanină a unui pacient nu a crescut cu $> 20\%$ față de momentul inițial, doza de sapropterină a fost crescută într-o singură treaptă, până la 20 mg/kg și zi.

Rezultatele acestui studiu au demonstrat că administrarea de doze zilnice de diclorhidrat de sapropterină de 10 sau 20 mg/kg și zi împreună cu un regim alimentar cu restricție de fenilalanină a condus la îmbunătățiri semnificative statistic ale toleranței alimentare la fenilalanină comparativ cu utilizarea exclusivă a unui regim alimentar cu restricție la fenilalanina din alimentație, menținându-se concentrațiile plasmatice de fenilalanină în intervalul țintă (≥ 120 și $< 360 \mu\text{mol/l}$). Media ajustată a toleranței alimentare la fenilalanină în grupul de tratament cu sapropterină împreună cu un regim alimentar cu restricție de fenilalanină a fost de $80,6 \text{ mg/kg}$ și zi și a reprezentat o creștere semnificativă statistic ($p<0,001$) comparativ cu media ajustată a toleranței alimentare la fenilalanină în grupul la care s-a utilizat exclusiv regimul alimentar cu restricție de fenilalanină ($50,1 \text{ mg/kg}$ și zi). În perioada de extensie a studiului clinic, pacienții și-au menținut toleranța alimentară la fenilalanină pe parcursul tratamentului cu sapropterină administrat împreună cu un regim alimentar cu restricție de fenilalanină, ceea ce demonstrează beneficiul susținut, pe o perioadă de 3,5 ani.

Cel de-al doilea studiu a reprezentat un studiu multicentric, necontrolat, în regim deschis, destinat evaluării siguranței și efectului asupra menținerii funcției neurocognitive a sapropterinei 20 mg/kg/zi în combinație cu un regim alimentar cu restricție de fenilalanină la copii cu PKU cu vârsta mai mică de 7 ani la data de începere a studiului. Partea 1 a studiului (4 săptămâni) a evaluat răspunsul pacienților la sapropterină; Partea 2 a studiului (urmărire de până la 7 ani) a evaluat funcția neurocognitivă cu măsuri adecvate vârstei și a monitorizat siguranța de lungă durată a pacienților care au răspuns la tratamentul cu sapropterină. Pacienții cu dizabilități neurocognitive preexistente ($\text{IQ} < 80$) au fost excluși din studiu. Au fost înrolați 93 pacienți în Partea 1 și 65 pacienți în Partea 2, dintre care 49 pacienți (75%) au finalizat studiul, 27 pacienți (42%) furnizând date despre Coeficientul de inteligență generală (FSIQ) în anul 7.

Indicii medii de control al dietei au fost menținuți între $133 \mu\text{mol/L}$ și $375 \mu\text{mol/L}$ de fenilalanină în sânge pentru toate grupele de vârstă, la toate reperele cronologice. La nivelul de referință, scorul mediu Bayley-III (102 , $\text{SD}=9,1$, $n=27$), scorul WPPSI-III (101 , $\text{SD}=11$, $n=34$) și scorul WISC-IV

(113, SD=9,8, n=4) s-au situat în intervalul mediu pentru populația normativă.

La 62 pacienți cu cel puțin două evaluări FSIQ, limita minimă a intervalului de încredere de 95% a modificării medii pe o perioadă medie de 2 ani a fost de -1,6 puncte, în limitele intervalului clinic de variație estimat de ± 5 puncte. Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare la administrarea de lungă durată a diclorhidrat de sapropterină pe o durată medie de 6,5 ani la copiii cu vârsta mai mică de 7 ani la data de începere a studiului.

Studii limitate au fost efectuate la pacienți cu vârsta sub 4 ani cu deficit de BH4 folosind o altă formulare a aceleiași substanțe active (sapropterină) sau un preparat neînregistrat conținând BH4.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Sapropterina este absorbită după administrarea orală a comprimatului dizolvat, iar valoarea maximă a concentrației plasmatice (C_{max}) este atinsă la 3 până la 4 ore după administrarea în condiții de repaus alimentar. Rata și gradul de absorbție a sapropterinei sunt influențate de alimente. Absorbția sapropterinei este mai mare după o masă cu un conținut ridicat de calorii și grăsimi, comparativ cu absorbția în condiții de repaus alimentar, rezultând în medie o creștere de 40-85% a concentrației plasmatice maxime, atinsă la 4 până la 5 ore după administrare.

Biodisponibilitatea absolută sau biodisponibilitatea la om după administrarea orală nu sunt cunoscute.

Distribuire

În studiile non-clinice, sapropterina a fost distribuită în principal către rinichi, glandele suprarenale și ficat, așa cum arată evaluarea concentrațiilor de biopterină totală și redusă. La șobolani, după administrarea intravenoasă de sapropterină marcată cu izotopi radioactivi, s-a observat distribuția radioactivității la fetoși. Excreția biopterinei totale în lapte a fost demonstrată la șobolani după administrarea intravenoasă. La șobolani, nu s-a observat nicio creștere a concentrației totale de biopterină la fetoși sau în lapte, după administrarea orală a 10 mg/kg diclorhidrat de sapropterină.

Metabolizare

Diclorhidratul de sapropterină este metabolizat în principal în ficat până la dihidrobioppterină și biopterină. Având în vedere faptul că diclorhidratul de sapropterină este versiunea de sinteză a 6R-BH4 natural, se poate anticipa în mod rezonabil că va urma aceeași cale de metabolizare, incluzând regenerarea 6R-BH4.

Eliminare

După administrarea intravenoasă la șobolani, diclorhidratul de sapropterină este excretat în principal în urină. După administrarea orală, este eliminat în principal în materiile fecale, iar o proporție redusă se excretă prin urină.

Farmacocinetică populațională

Analiza de farmacocinetică populațională a sapropterinei, care a inclus pacienți cu vârsta cuprinsă între 0 și 49 ani, a demonstrat că greutatea corporală este singura covariabilă care afectează în mod substanțial clearance-ul sau volumul de distribuție.

Interacțiuni medicamentoase

Studii in vitro

In vitro, sapropterina nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4/5, și nici nu provoacă inducția CYP1A2, 2B6, sau 3A4/5.

Pe baza unui studiu *in vitro* există posibilitatea ca diclorhidratul de sapropterină să inhibe glicoproteina p (P-gp) și proteina rezistenței la cancer de sân (BCRP) în tubul digestiv la doze terapeutice. Este necesară o concentrație intestinală mai mare de sapropterină pentru a inhiba BCRP, decât P-gp, deoarece potența inhibitorie în intestin pentru BCRP (CI50=267 μM) este mai redusă decât pentru P-gp (CI50=158 μM).

Studii in vivo

La subiecții sănătoși, administrarea unei singure doze de sapropterină la doza terapeutică maximă de 20 mg/kg nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii unei singure doze de digoxin (substrat P-gp) administrate concomitent. Pe baza rezultatelor *in vitro* și *in vivo*, administrarea concomitentă de sapropterină nu este probabil să sporească expunerea sistemică la medicamente care sunt substraturi pentru BCRP.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței (SNC, respirator, cardiovascular, genitourinar) și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

La șobolani s-a observat o creștere a incidenței afectării morfologiei renale microscopice (bazofilia tubului colector), ca urmare a administrării orale cronice de diclorhidrat de sapropterină la expuneri egale sau ușor mai mari decât cele obținute în cazul utilizării dozei maxime recomandate la om. Sapropterina s-a dovedit a fi ușor mutagenă în celulele bacteriene și s-a detectat o creștere a aberațiilor cromozomiale la nivelul celulelor pulmonare și ovariene de hamster chinezesc. Totuși, sapropterina nu s-a dovedit a fi genotoxică la teste *in vitro* pe culturi de limfocite umane, și nici la testele micronucleilor efectuate *in vivo* la șoareci.

Nu a fost detectată activitate carcinogenă într-un studiu de carcinogenitate efectuat la șoareci, după administrarea orală în doză de până la 250 mg/kg și zi (valori de 12,5 până la 50 ori mai mari față de valorile din intervalul dozelor terapeutice utilizate la om).

S-a observat emeză atât în studiile clinice privind siguranța, cât și în studiile privind toxicitatea după doze repetate. Se consideră că emeza este legată de pH-ul soluției care conține sapropterină.

Nu au fost găsite dovezi clare privind activitatea teratogenă la șoareci și la iepuri, la doze de aproximativ 3 până la 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, raportată la suprafața corporală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)
Crospovidonă de tip A
Copovidonă K28
Acid ascorbic (E 300)
Stearil fumarat de sodiu
Riboflavină (E 101)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare în ceea ce privește temperatura.
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sistem de închidere securizat pentru copii, cu capac conținând desicant (gel de siliciu).

Fiecare flacon conține 30 sau 120 de comprimate solubile.
O cutie conține 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni de manipulare

Pentru instrucțiuni de utilizare, vezi pct. 4.2.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16/02/2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sapropterină Dipharma 100 mg pulbere pentru soluție orală
Sapropterină Dipharma 500 mg pulbere pentru soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sapropterină Dipharma 100 mg pulbere pentru soluție orală

Fiecare plic conține diclorhidrat de sapropterină (sapropterin dihydrochloride) 100 mg echivalent cu sapropterină 77 mg.

Excipienți cu efecte cunoscute

Fiecare plic conține potasiu 0,3 mmol (11,7 mg).

Sapropterină Dipharma 500 mg pulbere pentru soluție orală

Fiecare plic conține diclorhidrat de sapropterină (sapropterin dihydrochloride) 500 mg echivalent cu sapropterină 384 mg.

Excipienți cu efecte cunoscute

Fiecare plic conține potasiu 1,6 mmol (62,6 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție orală.

Pulbere de culoare albă până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sapropterină Dipharma este indicat pentru tratamentul hiperfenilalaninemiei (HFA) la adulți, adolescenți și copii de toate vârstele, cu fenilcetonurie (FCU), care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament (vezi pct. 4.2).

De asemenea, Sapropterină Dipharma este indicat pentru tratamentul hiperfenilalaninemiei (HFA) la adulți, adolescenți și copii de toate vârstele cu deficit de tetrahidrobiopterină (BH4), care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu diclorhidrat de sapropterină trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în tratarea FCU și a deficitului de BH4.

În timpul administrării acestui medicament, este necesară monitorizarea activă a ingestiei de fenilalanină din dietă, precum și a ingestiei totale de proteine, pentru a asigura un control adecvat al concentrației plasmatice de fenilalanină și echilibrul nutrițional.

Deoarece HFA determinată fie de FCU, fie de deficitul de BH4, este o afecțiune cronică, odată ce se demonstrează răspunsul la tratament, se recomandă administrarea Sapropterină Dipharma ca tratament de lungă durată (vezi pct. 5.1).

Doze

FCU

Doza de inițiere a tratamentului cu diclorhidrat de sapropterină la pacienții adulți, adolescenți și copii cu FCU este de 10 mg/kg, o dată pe zi. Doza se poate ajusta, de obicei între 5 și 20 mg/kg /zi, pentru a obține și menține concentrațiile plasmatice adecvate de fenilalanină, recomandate de medic.

Deficitul de BH4

Doza de inițiere a tratamentului cu diclorhidrat de sapropterină la pacienții adulți, adolescenți și copii cu deficit de BH4 este de 2 până la 5 mg/kg greutate corporală, doza zilnică totală. Doza poate fi ajustată până la un total de 20 mg/kg/pe zi.

Pentru pacienții cu o greutate corporală peste 20 kg, doza zilnică calculată pe baza greutății corporale trebuie rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 100 mg.

Ajustarea dozei

Tratamentul cu sapropterină poate scădea nivelurile de fenilalanină din sânge sub valoarea terapeutică dorită. Poate fi necesară ajustarea dozei de diclorhidrat de sapropterină sau modificarea aportului alimentar de fenilalanină pentru a atinge și menține nivelurile de fenilalanină din sânge în intervalul terapeutic dorit.

Nivelurile de fenilalanină și tirozină din sânge trebuie determinate în special la copii și adolescenți, după una sau două săptămâni de la fiecare ajustare a dozei, și monitorizate frecvent ulterior, sub îndrumarea medicului curant.

Dacă în timpul tratamentului cu diclorhidrat de sapropterină se observă un control inadecvat al nivelurilor de fenilalanină din sânge, trebuie verificată corectitudinea respectării de către pacient a tratamentului prescris și a dietei, înainte de a se lua în considerare reglarea dozei de sapropterină.

Întreruperea tratamentului se face numai sub supravegherea medicului. Pot fi necesare monitorizări mai frecvente, deoarece nivelurile de fenilalanină din sânge pot crește. Este posibil să fie necesară modificarea dietei, pentru a menține nivelurile de fenilalanină din sânge în intervalul terapeutic dorit.

Determinarea răspunsului

Este esențial să se inițieze administrarea cât mai curând posibil, pentru a evita apariția manifestărilor clinice ireversibile ale tulburărilor neurologice la pacienții copii și adolescenți, precum și a deficitelor cognitive și a tulburărilor psihice la adulți, determinate de concentrațiile plasmatice constant crescute ale fenilalaninei.

Răspunsul la acest medicament este determinat de scăderea concentrației plasmatice de fenilalanină. Concentrațiile plasmatice ale fenilalaninei trebuie determinate înainte de administrarea diclorhidrat de sapropterină și după o săptămână de la începerea administrării cu doza de inițiere recomandată. Dacă se observă o reducere nesatisfăcătoare a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină, atunci doza poate fi crescută săptămânal până la maximum 20 mg/kg și zi, cu monitorizarea săptămânală continuă a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină timp de peste o lună. Ingestia de fenilalanină din dietă trebuie menținută la o valoare constantă pe parcursul acestei perioade.

Un răspuns satisfăcător este definit ca o reducere $\geq 30\%$ a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină sau atingerea obiectivelor terapeutice cu privire la concentrațiile plasmatice de fenilalanină definite pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant. Pacienții care nu vor atinge acest nivel de răspuns în timpul perioadei test de o lună, trebuie considerați ca non-responsivi, acești pacienți nu trebuie tratați cu diclorhidrat de sapropterină și administrarea diclorhidrat de sapropterină trebuie întreruptă.

Odată ce răspunsul la medicament a fost stabilit, doza poate fi ajustată la valori cuprinse între 5 și 20 mg/kg și zi, în funcție de răspunsul terapeutic.

Se recomandă determinarea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină și tirozină la una sau două săptămâni după fiecare ajustare a dozei și monitorizarea frecventă ulterior, sub îndrumarea medicului curant. Pacienții tratați cu diclorhidrat de sapropterină trebuie să continue dieta restrictivă în fenilalanină și să efectueze evaluări clinice regulate (cum ar fi monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină și tirozină, a aportului nutrițional și a dezvoltării psihomotorii).

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea diclorhidratului de sapropterină la pacienți cu vârste de peste 65 de ani nu au fost stabilite. Se recomandă prudență în cazul prescrierii la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală sau hepatică

Siguranța și eficacitatea diclorhidratului de sapropterină la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost stabilite. Se recomandă prudență în cazul prescrierii la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Dozele sunt aceleași pentru adulți, adolescenți și copii.

Mod de administrare

Utilizare orală, după dizolvare.

Sapropterină Dipharma trebuie administrat în timpul mesei, pentru a crește absorbția.

În cazul pacienților cu FCU, Sapropterină Dipharma trebuie administrat sub formă de doză unică și la aceeași oră în fiecare zi, de preferat dimineața.

În cazul pacienților cu deficit de BH₄, doza zilnică trebuie împărțită pentru 2 sau 3 administrări, distribuite pe durata zilei.

Soluția trebuie consumată în decurs de 30 de minute de la dizolvarea inițială. Soluția neutilizată trebuie aruncată după administrare.

Pacienți cu greutate corporală peste 20 kg

Conținutul plicului(urilor) trebuie turnat în 120 până la 240 ml de apă și se amestecă până se dizolvă.

Copii cu greutate corporală de până la 20 kg (se utilizează numai plic(uri) de pulbere de 100mg)

Dispozitivele de măsurare necesare pentru administrarea dozei la copii cu greutate corporală de până la 20 kg (măsură dozatoare cu gradații la 20, 40, 60, 80 ml; seringi pentru administrare orală de 10 ml și 20 ml cu gradații la diviziuni de 1 ml) nu sunt incluse în ambalajul Sapropterină Dipharma. Aceste dispozitive sunt furnizate către centre specializate pentru copii cu erori înnăscute de metabolism, pentru a fi distribuite persoanelor care îngrijesc pacienții.

Numărul adecvat de plicuri de 100 mg trebuie dizolvat într-un volum de apă prezentat în Tabelele 1-4, în funcție de doza zilnică totală prescrisă.

Dacă trebuie administrată doar o parte din această soluție, trebuie utilizată o seringă pentru administrare orală pentru a extrage volumul de soluție care urmează să fie administrat. Soluția poate fi transferată apoi în altă cană în vederea administrării medicamentului. Pentru copiii mici poate fi utilizată o seringă pentru administrare orală. Pentru administrarea volumelor ≤ 10 ml trebuie utilizată o seringă pentru administrare orală de 10 ml, iar pentru administrarea volumelor > 10 ml trebuie utilizată o seringă pentru administrare orală de 20 ml.

Tabelul 1: 2 mg/kg și zi – Tabel de dozare pentru copii cu greutatea sub 20 kg

Greutate (kg)	Doza totală (mg/zi)	Numărul de plicuri care trebuie dizolvate (Numai concentrația de 100 mg)	Volum de dizolvare (ml)	Volumul de soluție care urmează să fie administrat (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

*Arată volumul pentru doza zilnică totală.

În cazul soluțiilor provenite din formularea de pulbere, eliminați soluția neutilizată în termen de 30 de minute.

Tabelul 2: 5 mg/kg și zi – Tabel de dozare pentru copii cu greutatea sub 20 kg

Greutate (kg)	Doza totală (mg/zi)	Numărul de plicuri care trebuie dizolvate (Numai concentrația de 100 mg)	Volum de dizolvare (ml)	Volumul de soluție care urmează să fie administrat (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

*Arată volumul pentru doza zilnică totală.

În cazul soluțiilor provenite din formularea de pulbere, eliminați soluția neutilizată în termen de 30 de minute.

Tabelul 3: 10 mg/kg și zi – Tabel de dozare pentru copii cu greutatea sub 20 kg

Greutate (kg)	Doza totală (mg/zi)	Numărul de plicuri care trebuie dizolvate (Numai concentrația de 100 mg)	Volum de dizolvare (ml)	Volumul de soluție care urmează să fie administrat (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

*Arată volumul pentru doza zilnică totală.

În cazul soluțiilor provenite din formularea de pulbere, eliminați soluția neutilizată în termen de 30 de minute.

Tabelul 4: 20 mg/kg pe zi – Tabel de dozare pentru copii cu greutatea sub 20 kg

Greutate (kg)	Doza totală (mg/zi)	Numărul de plicuri care trebuie dizolvate (Numai concentrația de 100 mg)	Volum de dizolvare (ml)	Volumul soluției care urmează să fie administrată (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

*Arată volumul pentru doza zilnică totală.

În cazul soluțiilor provenite din formularea de pulbere, eliminați soluția neutilizată în termen de 30 de minute.

În vederea curățării, pistonul trebuie scos din corpul seringii pentru administrare orală. Ambele părți ale seringii pentru administrare orală, precum și măsura dozatoare, trebuie spălate cu apă caldă și lăsate să se usuce la aer. După uscarea seringii pentru administrare orală, pistonul trebuie reintrodus în corpul seringii. Seringa pentru administrare orală și măsura dozatoare trebuie păstrate pentru următoarea utilizare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Aportul alimentar

Pacienții tratați cu diclorhidrat de sapropterină trebuie să continue dieta restrictivă în fenilalanină și să efectueze evaluări clinice regulate (cum sunt monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină și tirozină, a aportului nutrițional și a dezvoltării psihomotorii).

Concentrații plasmatice scăzute de fenilalanină și tirozină

O disfuncție permanentă sau recurentă a căii de metabolizare a fenilalanin-tirozin-dihidroxi-L-fenilalaninei (DOPA) poate duce la un deficit al sintezei de proteine și neurotransmițători din organism. Expunerea prelungită la concentrații plasmatice scăzute de fenilalanină și tirozină în perioada copilăriei a fost asociată cu afectarea dezvoltării sistemului nervos. În timpul administrării diclorhidratului de sapropterină este necesară monitorizarea activă a ingestiei de fenilalanină din dietă, precum și a ingestiei totale de proteine pentru a asigura un control adecvat al concentrației plasmatice de fenilalanină și echilibrul nutrițional.

Perturbări ale stării de sănătate

Se recomandă efectuarea unui consult medical în cazul apariției altor boli, deoarece concentrațiile plasmatice de fenilalanină pot crește.

Tulburări convulsive

Se recomandă precauție la prescrierea diclorhidrat de sapropterină la pacienții tratați cu levodopa. S-au observat cazuri de convulsii, exacerbare a convulsiilor, creștere a excitabilității și a iritabilității în cazul administrării concomitente de levodopa și sapropterină la pacienții cu deficit de BH4 (vezi pct. 4.5).

Întreruperea tratamentului

După întreruperea tratamentului poate apărea fenomenul de rebound, definit prin creșterea concentrației plasmatice de fenilalanină peste valorile anterioare tratamentului.

Conținut de potasiu

Sapropterină Dipharma 100 mg pulbere pentru soluție orală

Acest medicament conține potasiu 0,3 mmol (11,7 mg) per plic. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu funcție renală diminuată sau la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de potasiu.

Sapropterină Dipharma 500 mg pulbere pentru soluție orală

Acest medicament conține potasiu 1,6 mmol (62,6 mg) per plic. Acest lucru trebuie avut în vedere la

pacienții cu funcție renală diminuată sau la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de potasiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deși administrarea concomitentă de inhibitori ai dihidrofolat reductazei (cum ar fi metotrexat, trimetoprim) nu a fost studiată, astfel de medicamente pot interfera cu metabolismul BH4. Se recomandă precauție în cazul utilizării acestor medicamente în timpul tratamentului cu diclorhidrat de sapropterină.

BH4 este un cofactor al oxid nitric sintetazei. Se recomandă precauție în cazul utilizării concomitente a diclorhidratului de sapropterină cu toate medicamentele care produc vasodilatație (inclusiv cele administrate topic) din cauza afectării metabolizării oxidului nitric (NO) sau a acțiunii acestuia, inclusiv donori de NO clasici (de exemplu trinitrat de gliceril (nitroglicerină), isosorbid dinitrat (ISDN), nitroprusiat de sodiu (NPS), molsidomină), inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE-5) și minoxidil.

Se recomandă precauție la prescrierea diclorhidratului de sapropterină la pacienții tratați cu levodopa. S-au observat cazuri de convulsii, exacerbare a convulsiilor, creștere a excitabilității și a iritabilității în timpul administrării concomitente de levodopa și sapropterină la pacienții cu deficit de BH4.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea diclorhidratului de sapropterină la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra gestației, dezvoltării embrionare sau fetale, parturii sau dezvoltării postnatale.

Datele disponibile cu privire la riscul matern și/sau embrio-fetal asociat bolii în urma Studiului colaborativ privind fenilcetonuria maternă, efectuat la un număr moderat de sarcini cu feți viabili și nașteri (între 300-1000), la femeile diagnosticate cu FCU, au demonstrat că valori ale concentrațiilor de fenilalanină de peste 600 $\mu\text{mol/l}$, necontrolate terapeutic, sunt asociate cu o incidență foarte crescută a anomaliilor neurologice, cardiace și de creștere, precum și a dismorfismelor faciale.

Prin urmare, concentrațiile plasmatice de fenilalanină din sângele matern trebuie strict controlate înaintea și în timpul sarcinii. În cazul în care concentrațiile plasmatice de fenilalanină din sângele matern nu sunt strict controlate înaintea și în timpul sarcinii, acest lucru poate fi dăunător atât pentru mamă, cât și pentru făt. Supravegherea de către medic a aportului alimentar de fenilalanină înaintea și pe întreaga durată a sarcinii este prima opțiune de tratament pentru această grupă de pacienți.

Utilizarea diclorhidratului de sapropterină trebuie luată în considerare numai dacă un regim alimentar strict nu duce la o reducere adecvată a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină. Se recomandă precauție la prescrierea medicamentului la femeile gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sapropterina sau metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Diclorhidratul de sapropterină nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

În studiile preclinice nu s-au observat efecte ale sapropterinei asupra fertilității la masculi și femele.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sapropterină Dipharma nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Aproximativ 35% din 579 pacienți cu vârsta de 4 ani și peste, tratați cu diclorhidrat de sapropterină (5 până la 20 mg/kg și zi) în studiile clinice efectuate cu sapropterină au prezentat reacții adverse. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cefaleea și rinoreea.

Într-un studiu clinic ulterior, aproximativ 30% dintre cei 27 copii cu vârsta sub 4 ani, tratați cu diclorhidrat de sapropterină (10 sau 20 mg/kg și zi) au prezentat reacții adverse. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt „scăderea concentrațiilor de aminoacizi” (hipofenilalaninemie), vărsăturile și rinita.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

În studiile clinice pivot și în experiența de după punerea pe piață a sapropterinei, au fost identificate următoarele reacții adverse.

Pentru terminologia privind frecvența, utilizată în continuare, sunt valabile următoarele definiții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: Reacții de hipersensibilitate (inclusiv reacții alergice grave) și erupție cutanată tranzitorie

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: Hipofenilalaninemie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte frecvente: Rinoree

Frecvente: Durere faringo-laringiană, congestie nazală, tuse

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Diaree, vărsături, durere abdominală, dispepsie, greață

Cu frecvență necunoscută: Gastrită, esofagită

Copii și adolescenți

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți au fost în cea mai mare parte similare cu cele observate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cefaleea și amețelile au fost raportate după administrarea de diclorhidratului de sapropterină peste doza maximă recomandată de 20 mg/kg/ pe zi. Tratamentul supradozajului este simptomatic. A fost observată o scurtare a intervalului QT (- 8,32 msec) în cadrul unui studiu cu o singură supradoză terapeutică de 100 mg/kg (de 5 ori doza maximă recomandată); acest lucru trebuie luat în considerare în cazul abordării pacienților care au un interval QT scurtat preexistent (de exemplu pacienți cu antecedente heredocolaterale de sindrom de QT scurt).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, diferite medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX07

Mecanism de acțiune

Hiperfenilalaninemia (HFA) se caracterizează printr-o creștere anormală a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină și, de regulă, se datorează unor mutații autozomal recesive implicând genele care codifică enzima fenilalaninhidroxilaza (în cazul fenilcetonuriei, FCU) sau enzimele implicate în biosinteza 6R-tetrahidrobiopterinei (6R-BH4) sau regenerarea acesteia (în cazul deficitului de BH4). Deficitul de BH4 este un grup de afecțiuni care se datorează unor mutații sau deleții la nivelul genelor care codifică una dintre cele cinci enzime responsabile pentru biosinteza sau reciclarea BH4. În ambele cazuri, fenilalanina nu poate fi transformată efectiv în aminoacidul tirozină, ceea ce duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină.

Sapropterina este o versiune sintetică a 6R-BH4 natural, care este un cofactor al hidroxilazelor fenilalaninei, tirozinei și triptofanului.

Scopul administrării diclorhidratului de sapropterină la pacienții cu fenilcetonurie care răspund la BH4 este de a intensifica activitatea fenilalaninhidroxilazei deficitare și, astfel, de a crește sau de a restabili metabolizarea oxidativă a fenilalaninei, la un nivel suficient pentru a reduce sau menține concentrațiile plasmatice de fenilalanină, de a preveni sau de a scădea acumularea ulterioară de fenilalanină și de a crește toleranța la aportul alimentar de fenilalanină. Scopul administrării diclorhidratului de sapropterină la pacienții cu deficit de BH4 este de a înlocui cantitatea deficitară de BH4, și astfel, de a restabili activitatea fenilalaninhidroxilazei.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile clinice de fază III efectuate cu sapropterină la pacienți cu FCU au inclus 2 studii randomizate, controlate cu placebo. Rezultatele acestor studii au demonstrat eficacitatea sapropterinei în reducerea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină, precum și în creșterea toleranței la aportul alimentar de fenilalanină.

La 88 subiecți cu FCU ineficient controlată, care aveau concentrații plasmatice crescute de fenilalanină la selectare, o doză de 10 mg/kg și zi de diclorhidrat de sapropterină a redus semnificativ concentrațiile plasmatice de fenilalanină, comparativ cu placebo. Concentrațiile plasmatice inițiale ale fenilalaninei în grupul celor tratați cu sapropterină și în grupul la care s-a administrat placebo au fost similare, media $\pm$ DS a concentrațiilor plasmatice inițiale de fenilalanină fiind 843 ± 300 $\mu\text{mol/l}$ și respectiv 888 ± 323 $\mu\text{mol/l}$. La sfârșitul perioadei de 6 săptămâni de studiu, scăderea medie $\pm$ DS față de concentrațiile plasmatice inițiale de fenilalanină a fost de 236 ± 257 $\mu\text{mol/l}$ pentru grupul tratat cu sapropterină ($n=41$), comparativ cu o creștere de $2,9 \pm 240$ $\mu\text{mol/l}$ pentru grupul la care s-a administrat placebo ($n=47$) ($p < 0,001$). La pacienții cu concentrații plasmatice inițiale de fenilalanină ≥ 600 $\mu\text{mol/l}$, 41,9% (13/31) dintre cei tratați cu sapropterină și 13,2% (5/38) dintre cei la care s-a administrat placebo au avut concentrații plasmatice de fenilalanină < 600 $\mu\text{mol/l}$ la sfârșitul perioadei de 6 săptămâni de studiu ($p=0,012$).

Într-un alt studiu, controlat cu placebo, desfășurat pe o perioadă de 10 săptămâni, 45 pacienți cu FCU având concentrațiile plasmatice de fenilalanină controlate printr-o dietă restrictivă în fenilalanină (concentrațiile plasmatice de fenilalanină $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ la înrolare) au fost randomizați în raport de 3:1 pentru tratament cu diclorhidrat de sapropterină în doză de 20 mg/kg și zi (n=33) sau administrare de placebo (n=12). După 3 săptămâni de tratament cu diclorhidrat de sapropterină în doză de 20 mg/kg și zi, concentrațiile plasmatice de fenilalanină au fost semnificativ reduse; scăderea medie $\pm$ DS față de concentrațiile plasmatice inițiale ale fenilalaninei pentru acest grup a fost de $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). După 3 săptămâni, toți subiecții, atât cei tratați cu sapropterină, cât și cei la care s-a administrat placebo, au continuat dieta restrictivă în fenilalanină, iar aportul de fenilalanină din dietă a fost crescut sau scăzut folosind suplimente standardizate de fenilalanină, cu scopul de a menține concentrațiile plasmatice de fenilalanină $< 360 \mu\text{mol/l}$. Toleranța la fenilalanina din dietă a fost semnificativ diferită în grupul celor tratați cu sapropterină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Creșterea medie $\pm$ DS a toleranței la fenilalanina din dietă a fost de $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg și zi}$ pentru grupul tratat cu diclorhidrat de sapropterină în doză de 20 mg/kg și zi, comparativ cu $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg și zi}$ pentru grupul la care s-a administrat placebo ($p=0,006$). Pentru grupul tratat cu sapropterină, media $\pm$ DS a toleranței totale la fenilalanina din dietă a fost $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg și zi}$ pe durata tratamentului cu diclorhidrat de sapropterină în doză de 20 mg/kg și zi, comparativ cu $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg și zi}$ înainte de tratament.

Copii și adolescenți

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica populațională ale sapropterinei la copii și adolescenți cu vârsta < 7 ani au fost studiate în cadrul a două studii în regim deschis.

Primul studiu a reprezentat un studiu multicentric, în regim deschis, randomizat, controlat, la copii cu vârsta < 4 ani, cu diagnostic confirmat de FCU.

Au fost randomizați 56 de pacienți copii cu FCU, cu vârsta < 4 ani, în raport de 1:1, pentru a li se administra fie 10 mg/kg și zi sapropterină împreună cu un regim alimentar cu restricție de fenilalanină (n=27), fie exclusiv un regim alimentar cu restricție de fenilalanină (n=29) într-o perioadă de studiu de 26 săptămâni.

S-a intenționat menținerea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină la toți pacienții într-un interval de 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (definit ca ≥ 120 și $< 360 \mu\text{mol/l}$) prin monitorizarea aportului alimentar în perioada de studiu de 26 săptămâni. Dacă după aproximativ 4 săptămâni, toleranța la fenilalanină a unui pacient nu a crescut cu $> 20\%$ față de momentul inițial, doza de diclorhidrat de sapropterină a fost crescută într-o singură treaptă, până la 20 mg/kg și zi.

Rezultatele acestui studiu au demonstrat că administrarea de doze zilnice de sapropterină de 10 sau 20 mg/kg și zi împreună cu un regim alimentar cu restricție de fenilalanină a condus la îmbunătățiri semnificative statistic ale toleranței alimentare la fenilalanină comparativ cu utilizarea exclusivă a unui regim alimentar cu restricție la fenilalanina din alimentație, menținându-se concentrațiile plasmatice de fenilalanină în intervalul țintă (≥ 120 și $< 360 \mu\text{mol/l}$). Media ajustată a toleranței alimentare la fenilalanină în grupul de tratament cu sapropterină împreună cu un regim alimentar cu restricție de fenilalanină a fost de 80,6 mg/kg și zi și a reprezentat o creștere semnificativă statistic ($p < 0,001$) comparativ cu media ajustată a toleranței alimentare la fenilalanină în grupul la care s-a utilizat exclusiv regimul alimentar cu restricție de fenilalanină (50,1 mg/kg și zi). În perioada de extensie a studiului clinic, pacienții și-au menținut toleranța alimentară la fenilalanină pe parcursul tratamentului cu sapropterină administrat împreună cu un regim alimentar cu restricție de fenilalanină, ceea ce demonstrează beneficiul susținut, pe o perioadă de 3,5 ani.

Cel de al doilea studiu a reprezentat un studiu multicentric, necontrolat, în regim deschis, destinat evaluării siguranței și efectului asupra menținerii funcției neurocognitive a sapropterinei 20 mg/kg/zi în combinație cu un regim alimentar cu restricție de fenilalanină la copii cu PKU cu vârsta mai mică de 7 ani la data de începere a studiului. Partea 1 a studiului (4 săptămâni) a evaluat răspunsul pacienților la sapropterină; Partea 2 a studiului (urmărire de până la 7 ani) a evaluat funcția neurocognitivă cu măsuri adecvate vârstei și a monitorizat siguranța de lungă durată a pacienților care au răspuns la tratamentul cu sapropterină. Pacienții cu dizabilități neurocognitive preexistente (IQ < 80) au fost excluși din studiu. Au fost înrolați 93 pacienți în Partea 1 și 65 pacienți în Partea 2, dintre care 49 pacienți (75%) au finalizat studiul, 27 pacienți (42%) furnizând date despre Coeficientul de

inteligență generală (FSIQ) în anul 7.

Indicii medii de control al dietei au fost menținuți între 133 $\mu\text{mol/L}$ și 375 $\mu\text{mol/L}$ de fenilalanină în sânge pentru toate grupele de vârstă, la toate reperele cronologice. La nivelul de referință, scorul mediu Bayley-III (102, SD=9,1, n=27), scorul WPPSI-III (101, SD=11, n=34) și scorul WISC-IV (113, SD=9,8, n=4) s-au situat în intervalul mediu pentru populația normativă.

La 62 pacienți cu cel puțin două evaluări FSIQ, limita minimă a intervalului de încredere de 95% a modificării medii pe o perioadă medie de 2 ani a fost de -1,6 puncte, în limitele intervalului clinic de variație estimat de ± 5 puncte. Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare la administrarea de lungă durată a sapropterinei pe o durată medie de 6,5 ani la copiii cu vârsta mai mică de 7 ani la data de începere a studiului.

Studii limitate au fost efectuate la pacienți cu vârsta sub 4 ani cu deficit de BH4 folosind o altă formulare a aceleiași substanțe active (sapropterină) sau un preparat neînregistrat conținând BH4.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Sapropterina este absorbită după administrarea orală a comprimatului dizolvat, iar valoarea maximă a concentrației plasmatice (C_{max}) este atinsă la 3 până la 4 ore după administrarea în condiții de repaus alimentar. Rata și gradul de absorbție a sapropterinei sunt influențate de alimente. Absorbția sapropterinei este mai mare după o masă cu un conținut ridicat de calorii și grăsimi, comparativ cu absorbția în condiții de repaus alimentar, rezultând în medie o creștere de 40-85% a concentrației plasmatice maxime, atinsă la 4 până la 5 ore după administrare.

Biodisponibilitatea absolută sau biodisponibilitatea la om după administrarea orală nu sunt cunoscute.

Distribuție

În studiile non-clinice, sapropterina a fost distribuită în principal către rinichi, glandele suprarenale și ficat, așa cum arată evaluarea concentrațiilor de biopterină totală și redusă. La șobolani, după administrarea intravenoasă de sapropterină marcată cu izotopi radioactivi, s-a observat distribuția radioactivității la fetoși. Excreția biopterinei totale în lapte a fost demonstrată la șobolani după administrarea intravenoasă. La șobolani, nu s-a observat nicio creștere a concentrației totale de biopterină la fetoși sau în lapte, după administrarea orală a 10 mg/kg diclorhidrat de sapropterină.

Metabolizare

Diclorhidratul de sapropterină este metabolizat în principal în ficat până la dihidrobiopterină și biopterină. Având în vedere faptul că diclorhidratul de sapropterină este versiunea de sinteză a 6R-BH4 natural, se poate anticipa în mod rezonabil că va urma aceeași cale de metabolizare, incluzând regenerarea 6R-BH4.

Eliminare

După administrarea intravenoasă la șobolani, diclorhidratul de sapropterină este excretat în principal în urină. După administrarea orală, este eliminat în principal în materiile fecale, iar o proporție redusă se excretă prin urină.

Farmacocinetică populațională

Analiza de farmacocinetică populațională a sapropterinei, care a inclus pacienți cu vârsta cuprinsă între 0 și 49 ani, a demonstrat că greutatea corporală este singura covariabilă care afectează în mod substanțial clearance-ul sau volumul de distribuție.

Interacțiuni medicamentoase

Studii *in vitro*

In vitro, sapropterina nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4/5, și nici nu provoacă inducția CYP1A2, 2B6, sau 3A4/5.

Pe baza unui studiu *in vitro* există posibilitatea ca diclorhidratul de sapropterină să inhibe glicoproteina p (P-gp) și proteina rezistenței la cancer de sân (BCRP) în tubul digestiv la doze terapeutice. Este necesară o concentrație intestinală mai mare a sapropterinei pentru a inhiba BCRP, decât P-gp, deoarece potența inhibitorie în intestin pentru BCRP (CI₅₀=267 μM) este mai redusă decât pentru P-gp (CI₅₀=158 μM).

Studii *in vivo*

La subiecții sănătoși, administrarea unei singure doze de sapropterină la doza terapeutică maximă de 20 mg/kg nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii unei singure doze de digoxin (substrat P-gp) administrate concomitent. Pe baza rezultatelor *in vitro* și *in vivo*, administrarea concomitentă de sapropterină nu este probabil să sporească expunerea sistemică la medicamente care sunt substraturi pentru BCRP.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței (SNC, respirator, cardiovascular, genitourinar) și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

La șobolani s-a observat o creștere a incidenței afectării morfologiei renale microscopice (bazofilia tubului colector), ca urmare a administrării orale cronice de diclorhidrat de sapropterină la expuneri egale sau ușor mai mari decât cele obținute în cazul utilizării dozei maxime recomandate la om.

Sapropterina s-a dovedit a fi ușor mutagenă în celulele bacteriene și s-a detectat o creștere a aberațiilor cromozomiale la nivelul celulelor pulmonare și ovariene de hamster chinezesc. Totuși, sapropterina nu s-a dovedit a fi genotoxică la teste *in vitro* pe culturi de limfocite umane, și nici la testele micronucleilor efectuate *in vivo* la șoareci.

Nu a fost detectată activitate carcinogenă într-un studiu de carcinogenitate efectuat la șoareci, după administrarea orală în doză de până la 250 mg/kg și zi (valori de 12,5 până la 50 ori mai mari față de valorile din intervalul dozelor terapeutice utilizate la om).

S-a observat emeă atât în studiile clinice privind siguranța, cât și în studiile privind toxicitatea după doze repetate. Se consideră că emeă este legată de pH-ul soluției care conține sapropterină.

Nu au fost găsite dovezi clare privind activitatea teratogenă la șoareci și la iepuri, la doze de aproximativ 3 până la 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, raportată la suprafața corporală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Citrăt de potasiu (E332)
Sucraloză (E955)
Acid ascorbic (E300)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plic din polietilen tereftalat, aluminiu, laminat cu polietilenă, sigilat la căldură pe patru părți. În colțul plicului de găsește o creștătură care facilitează deschiderea acestuia.

Fiecare cutie conține 30 de plicuri.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni de manipulare

După dizolvarea Sapropterină Dipharma pulbere pentru soluție orală în apă, soluția este limpede, de la incoloră până la gălbui. Pentru instrucțiuni de utilizare, vezi pct. 4.2.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16/02/2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE ȘI ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sapropterină Dipharma 100 mg comprimate solubile

sapropterin dihydrochloride

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat solubil conține diclorhidrat de sapropterină 100 mg echivalent cu sapropterină 77 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat solubil

30 comprimate solubile

120 comprimate solubile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală, după dizolvare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL

DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[Numai pe cutie]
Sapropterină Dipharma 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

[Numai pe cutie]
Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

[Numai pe cutie]
PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 100 mg pulbere pentru soluție orală****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sapropterină Dipharma 100 mg pulbere pentru soluție orală

sapropterin dihydrochloride

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține diclorhidrat de sapropterină 100 mg echivalent cu sapropterină 77 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILORConține și potasiu. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL****pulbere pentru soluție orală**

30 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se dizolva înainte de administrare.

Plicuri pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL**

DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1620/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sapropterină Dipharma 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC 100 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Sapropterină Dipharma 100 mg pulbere pentru soluție orală

sapropterin dihydrochloride

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare orală

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 500 mg pulbere pentru soluție orală****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sapropterină Dipharma 500 mg pulbere pentru soluție orală

sapropterin dihydrochloride

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține diclorhidrat de sapropterină 500 mg echivalent cu sapropterină 384 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și potasiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

pulbere pentru soluție orală

30 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se dizolva înainte de administrare.

Plicuri pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL**

DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1620/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sapropterină Dipharma 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC 500 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Sapropterină Dipharma 500 mg pulbere pentru soluție orală

sapropterin dihydrochloride

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Sapropterină Dipharma 100 mg comprimate solubile diclorhidrat de sapropterină (sapropterin dihydrochloride)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Sapropterină Dipharma și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sapropterină Dipharma
3. Cum să utilizați Sapropterină Dipharma
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sapropterină Dipharma
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Sapropterină Dipharma și pentru ce se utilizează

Sapropterină Dipharma conține substanța activă sapropterină, care este o copie obținută prin sinteză a unei substanțe existente în corpul uman, numită tetrahidrobiopterină (BH4). BH4 permite utilizarea de către organism a unui aminoacid numit fenilalanina, care este necesar la producerea unui alt aminoacid numit tirozină.

Sapropterină Dipharma este utilizat pentru a trata hiperfenilalaninemia (HFA) sau fenilcetonuria (FCU) la pacienți de toate vârstele. HFA și FCU sunt cauzate de cantități anormal de mari de fenilalanină în sânge, ceea ce poate fi dăunător. Sapropterină Dipharma reduce aceste concentrații la unii pacienți care răspund la BH4 și poate favoriza creșterea cantității de fenilalanină care poate fi inclusă în dietă.

De asemenea, acest medicament este utilizat la pacienți de toate vârstele pentru a trata o afecțiune ereditară numită deficit de BH4, în care organismul nu poate produce o cantitate suficientă de BH4. Din cauza cantității foarte mici de BH4 din sânge, fenilalanina nu este utilizată corespunzător, iar concentrația ei crește, ceea ce duce la efecte dăunătoare. Înlocuind BH4 pe care corpul nu o poate produce, Sapropterină Dipharma scade excesul de fenilalanină din sânge cu efect dăunător și crește toleranța la fenilalanina din dietă.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sapropterină Dipharma

Nu luați Sapropterină Dipharma

- Dacă sunteți alergic la sapropterină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Sapropterină Dipharma, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, în special:

- dacă aveți 65 ani sau peste
- dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul

- dacă sunteți bolnav. Se recomandă efectuarea unui consult medical în cazul apariției altor boli, deoarece concentrația de fenilalanină din sânge poate crește
- dacă aveți predispoziție la convulsii

Când urmați tratament cu Sapropterină Dipharma, medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge pentru a verifica conținutul în fenilalanină și tirozină din sângele dumneavoastră și pentru a decide ajustarea dozei de Sapropterină Dipharma sau a dietei, dacă este necesar.

Trebuie să respectați dieta recomandată de medicul dumneavoastră. Nu schimbați dieta fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Chiar dacă luați Sapropterină Dipharma, în cazul în care concentrațiile de fenilalanină din sânge nu sunt bine ținute sub control, puteți prezenta probleme neurologice severe. Medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze în continuare, în mod frecvent, concentrațiile de fenilalanină din sânge în timpul tratamentului cu Sapropterină Dipharma, **astfel încât concentrațiile de fenilalanină din sânge să nu fie prea crescute sau prea scăzute.**

Sapropterină Dipharma împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În special, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați:

- levodopa (utilizată pentru a trata boala Parkinson)
- medicamente pentru tratamentul cancerului (de exemplu metotrexat)
- medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene (de exemplu trimetoprim)
- medicamente care produc dilatarea vaselor de sânge (cum sunt trinitratul de gliceril (nitroglicerina), isosorbid dinitrat (ISDN), nitroprusiat de sodiu (NPS), molsidomină, minoxidil).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți gravidă, medicul vă va spune cum să controlați cantitatea de fenilalanină din sânge, într-un mod adecvat. Dacă aceasta nu este strict controlată înaintea și în timpul sarcinii, poate fi dăunătoare pentru dumneavoastră și pentru copil. Medicul dumneavoastră va monitoriza restricțiile asupra aportului alimentar de fenilalanină, înaintea și în timpul sarcinii.

În cazul în care regimul dumneavoastră alimentar nu determină scăderea adecvată a cantității de fenilalanină din sânge, medicul dumneavoastră va lua în considerare dacă trebuie să luați acest medicament.

Nu trebuie să luați acest medicament dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Sapropterină Dipharma este puțin probabil să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Sapropterină Dipharma conține sodiu

Acest medicament conține sodiu <1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Sapropterină Dipharma

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Dozarea pentru FCU

Doza recomandată pentru începerea tratamentului cu Sapropterină Dipharma la pacienți cu FCU este de 10 mg pentru fiecare kg de greutate corporală. Sapropterină Dipharma trebuie administrat sub formă de doză zilnică unică, în timpul mesei, pentru a crește absorbția și la aceeași oră în fiecare zi, de

preferat dimineața. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza, de obicei între 5 și 20 mg pentru fiecare kg de greutate corporală pe zi, în funcție de starea dumneavoastră.

Dozarea pentru deficitul de BH4

Doza recomandată pentru începerea tratamentului cu Sapropterină Dipharma la pacienți cu deficit de BH4 este de 2 până la 5 mg pentru fiecare kg de greutate corporală. Sapropterină Dipharma trebuie administrat în timpul mesei, pentru a crește absorbția. Doza zilnică totală trebuie împărțită în 2 sau 3 doze administrate pe parcursul zilei. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza până la 20 mg pentru fiecare kg de greutate corporală pe zi, în funcție de starea dumneavoastră.

Tabelul de mai jos este un exemplu de calcul al dozei corespunzătoare

Greutate corporală (kg)	Număr de comprimate 100 mg (Doză de 10 mg/kg)	Număr de comprimate 100 mg (Doză de 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Mod de administrare

În cazul pacienților cu FCU, doza zilnică totală se administrează o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi, de preferat dimineața.

În cazul pacienților cu deficit de BH4, doza zilnică totală este împărțită în 2 sau 3 doze pe parcursul zilei.

Utilizare la toți pacienții

Introduceți numărul de comprimate prescris într-un pahar sau într-o cană cu apă, după cum este descris în detaliu mai jos, și amestecați până la dizolvare.

Poate dura câteva minute până când se dizolvă comprimatele. Pentru a face comprimatele să se dizolve mai repede, le puteți zdrobi. Unele particule mici pot rămâne vizibile în soluție, dar nu vor influența eficacitatea medicamentului.

Beți preparatul dizolvat Sapropterină Dipharma la o masă, în interval de 15-20 minute de la prepararea acestuia.

Utilizarea la pacienții cu greutate corporală peste 20 kg

Puneți comprimatele într-un pahar sau cană cu apă (120 până la 240 ml) și amestecați până se dizolvă.

Utilizarea la copii cu greutate corporală de până la 20 kg

Doza se bazează pe greutatea corporală. Aceasta se va modifica pe măsură ce copilul dumneavoastră crește. Medicul dumneavoastră vă va spune:

- numărul de comprimate Sapropterină Dipharma necesar pentru o doză
- cantitatea de apă necesară pentru a dizolva o doză de Sapropterină Dipharma
- cantitatea de soluție pe care va trebui să i-o administrați copilului dumneavoastră pentru doza prescrisă

Copilul dumneavoastră trebuie să bea soluția la una din mese.

Administrați-i copilului dumneavoastră cantitatea de soluție prescrisă în interval de 15-20 minute după dizolvare. Dacă nu îi puteți administra copilului dumneavoastră doza în interval de 15-20 minute după dizolvarea comprimatelor, va trebui să preparați o nouă soluție, deoarece soluția neutilizată nu trebuie administrată dacă au trecut 20 minute.

Materiale necesare pentru prepararea și administrarea dozei de Sapropterină Dipharma copilului dumneavoastră

- Numărul de comprimate de Sapropterină Dipharma necesar pentru o doză
- O măsură dozatoare pentru medicamente cu marcaje gradate la 20, 40, 60 și 80 ml
- Un pahar sau o cană
- O linguriță sau un instrument curat pentru amestecare
- Seringa pentru administrare orală (gradată în diviziuni de 1 ml) (seringă de 10 ml pentru administrarea volumelor ≤ 10 ml sau seringă de 20 ml pentru administrarea volumelor > 10 ml)

Cereți medicului dumneavoastră măsura dozatoare pentru medicamente pentru dizolvarea comprimatelor și seringă pentru administrare orală de 10 ml sau 20 ml, dacă nu aveți aceste materiale.

Pași pentru prepararea și administrarea dozei dumneavoastră:

- Introduceți numărul de comprimate prescris în măsura dozatoare pentru medicamente. Turnați cantitatea de apă în măsura dozatoare pentru medicamente, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră (de exemplu medicul dumneavoastră v-a spus să utilizați 20 ml pentru dizolvarea unui comprimat Sapropterină Dipharma). Verificați pentru a vă asigura că volumul de lichid ajunge la gradația potrivită conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră cu privire la cantitate. Amestecați cu lingurița sau cu un instrument curat, până la dizolvarea comprimatelor.
- Dacă medicul dumneavoastră v-a spus să administrați numai o parte din soluție, introduceți vârful seringii pentru administrare orală în măsura dozatoare pentru medicamente. Trageți lent de piston pentru a extrage cantitatea comunicată de medicul dumneavoastră.
- Transferați soluția împingând lent pistonul, până ce toată soluția din seringă pentru administrare orală este transferată într-un pahar sau într-o cană pentru administrare (de exemplu dacă medicul dumneavoastră v-a spus să dizolvați două comprimate Sapropterină Dipharma în 40 ml de apă și să administrați 30 ml copilului dumneavoastră, va trebui să utilizați seringă pentru administrare orală de 20 ml de două ori pentru a extrage 30 ml (de exemplu 20 ml + 10 ml) de soluție și să transferați această cantitate într-un pahar sau într-o cană pentru administrare). Utilizați o seringă pentru administrare orală de 10 ml pentru administrarea volumelor ≤ 10 ml sau o seringă pentru administrare orală de 20 ml pentru administrarea volumelor > 10 ml.
- Dacă bebelușul dumneavoastră este prea mic pentru a bea dintr-un pahar sau dintr-o cană, puteți administra soluția cu ajutorul seringii pentru administrare orală. Extrageți volumul prescris din soluția preparată în măsura dozatoare pentru medicamente și introduceți vârful seringii pentru administrare orală în gura bebelușului. Îndreptați vârful seringii pentru administrare orală către interiorul oricărui dintre obraji. Împingeți lent pistonul, eliberând cantități mici treptat, până la administrarea întregii soluții din seringă pentru administrare orală.
- Aruncați orice cantitate de soluție rămasă. Scoateți pistonul din corpul seringii pentru administrare orală. Spălați ambele componente ale seringii pentru administrare orală, precum și măsura dozatoare pentru medicamente, cu apă caldă și apoi lăsați-le să se usuce la aer. După uscarea seringii pentru administrare orală, introduceți pistonul înapoi în corpul seringii. Păstrați seringă pentru administrare orală și măsura dozatoare pentru medicamente pentru următoarea utilizare.

Dacă utilizați mai mult Sapropterină Dipharma decât trebuie

Dacă luați mai mult Sapropterină Dipharma decât v-a fost prescris, puteți avea reacții adverse cum sunt durerea de cap sau amețeli. Contactați imediat medicul sau farmacistul dacă ați luat mai mult Sapropterină Dipharma decât v-a fost prescris.

Dacă uitați să utilizați Sapropterină Dipharma

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați doza următoare, la ora obișnuită.

Dacă încetați să utilizați Sapropterină Dipharma

Nu încetați să luați Sapropterină Dipharma fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră, deoarece cantitatea de fenilalanină din sânge poate crește.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Au fost raportate câteva cazuri de reacții alergice (cum sunt erupția cutanată tranzitorie și reacții alergice grave). Frecvența acestora este necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cazul în care prezentați zone înroșite, umflate și mâncărime (urticarie), curgere a nasului, bătăi rapide sau neregulate ale inimii, umflare a limbii și a gâtului, strănut, respirație șuierătoare, dificultăți grave de respirație sau amețeli, este posibil să aveți o reacție alergică gravă la medicament. Dacă observați astfel de semne, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (afectează mai mult de 1 din 10 persoane)

Durere de cap și curgere a nasului.

Reacții adverse frecvente (afectează până la 1 din 10 persoane)

Durere în gât, congestie nazală sau nas înfundat, tuse, diaree, vărsături, durere de stomac, o cantitate prea mică de fenilalanină la analizele de sânge, indigestie și senzație de rău (greață) (vezi pct. 2: „Atenționări și precauții”).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Gastrită (inflamarea mucoasei stomacului), esofagită (inflamarea mucoasei esofagului).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Sapropterină Dipharma

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare la temperatură

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Sapropterină Dipharma

- Substanța activă este diclorhidratul de sapropterină. Fiecare comprimat conține diclorhidrat de sapropterină 100 mg echivalent cu 77 mg de sapropterină.
- Celelalte componente sunt manitol (E 421), crospovidonă de tip A, copovidonă K 28, acid ascorbic (E 300), stearil fumarat de sodiu, riboflavină (E 101), dioxid de siliciu coloidal anhidru

(E551). Vezi secțiunea 2. “Sapropterină Dipharma conține sodiu”.

Cum arată Sapropterină Dipharma și conținutul ambalajului

Comprimatele solubile Sapropterină Dipharma 100 mg sunt de culoare albicioasă până la galben pal și sunt marcate cu „11” pe una dintre fețe și o linie mediană pe cealaltă față. Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

Este disponibil în flacoane cu sistem de închidere securizat pentru copii, cu capace cu filet conținând desicant (gel de siliciu). Cutii cu 30 și 120 de comprimate solubile.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

sau

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Sapropterină Dipharma 100 mg pulbere pentru soluție orală Sapropterină Dipharma 500 mg pulbere pentru soluție orală diclorhidrat de sapropterină (sapropterin dihydrochloride)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Sapropterină Dipharma și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sapropterină Dipharma
3. Cum să utilizați Sapropterină Dipharma
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sapropterină Dipharma
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Sapropterină Dipharma și pentru ce se utilizează

Sapropterină Dipharma conține substanța activă sapropterină, care este o copie obținută prin sinteză a unei substanțe existente în corpul uman, numită tetrahidrobiopterină (BH4). BH4 permite utilizarea de către organism a unui aminoacid numit fenilalanina, care este necesar la producerea unui alt aminoacid numit tirozină.

Sapropterină Dipharma este utilizat pentru a trata hiperfenilalaninemia (HFA) sau fenilcetonuria (FCU) la pacienți de toate vârstele. HFA și FCU sunt cauzate de cantități anormal de mari de fenilalanină în sânge, ceea ce poate fi dăunător. Sapropterină Dipharma reduce aceste concentrații la unii pacienți care răspund la BH4 și poate favoriza creșterea cantității de fenilalanină care poate fi inclusă în dietă.

De asemenea, acest medicament este utilizat la pacienți de toate vârstele pentru a trata o afecțiune ereditară numită deficit de BH4, în care organismul nu poate produce o cantitate suficientă de BH4. Din cauza cantității foarte mici de BH4 din sânge, fenilalanina nu este utilizată corespunzător, iar concentrația ei crește, ceea ce duce la efecte dăunătoare. Înlocuind BH4 pe care corpul nu o poate produce, Sapropterină Dipharma scade excesul de fenilalanină din sânge cu efect dăunător și crește toleranța la fenilalanina din dietă.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sapropterină Dipharma

Nu luați Sapropterină Dipharma

- dacă sunteți alergic la sapropterină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Sapropterină Dipharma, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, în special:

- dacă aveți 65 ani sau peste

- dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul
- dacă sunteți bolnav. Se recomandă efectuarea unui consult medical în cazul apariției altor boli, deoarece concentrația de fenilalanină din sânge poate crește
- dacă aveți predispoziție la convulsii

Când urmați tratament cu Sapropterină Dipharma, medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge pentru a verifica conținutul în fenilalanină și tirozină din sângele dumneavoastră și pentru a decide ajustarea dozei de Sapropterină Dipharma sau a dietei, dacă este necesar.

Trebuie să respectați dieta recomandată de medicul dumneavoastră. Nu schimbați dieta fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Chiar dacă luați Sapropterină Dipharma, în cazul în care concentrațiile de fenilalanină din sânge nu sunt bine ținute sub control, puteți prezenta probleme neurologice severe. Medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze în continuare, în mod frecvent, concentrațiile de fenilalanină din sânge în timpul tratamentului cu Sapropterină Dipharma, **astfel încât concentrațiile de fenilalanină din sânge să nu fie prea crescute sau prea scăzute.**

Sapropterină Dipharma împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În special, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați:

- levodopa (utilizată pentru a trata boala Parkinson)
- medicamente pentru tratamentul cancerului (de exemplu metotrexat)
- medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene (de exemplu trimetoprim)
- medicamente care produc dilatarea vaselor de sânge (cum sunt trinitratul de gliceril (nitroglicerina), isosorbid dinitrat (ISDN), nitroprusiat de sodiu (NPS), molsidomină, minoxidil).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți gravidă, medicul vă va spune cum să controlați cantitatea de fenilalanină din sânge, într-un mod adecvat. Dacă aceasta nu este strict controlată înaintea și în timpul sarcinii, poate fi dăunătoare pentru dumneavoastră și pentru copil. Medicul dumneavoastră va monitoriza restricțiile asupra aportului alimentar de fenilalanină, înaintea și în timpul sarcinii.

În cazul în care regimul dumneavoastră alimentar nu determină scăderea adecvată a cantității de fenilalanină din sânge, medicul dumneavoastră va lua în considerare dacă trebuie să luați acest medicament.

Nu trebuie să luați acest medicament dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Sapropterină Dipharma este puțin probabil să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Sapropterină Dipharma conține potasiu

Sapropterină Dipharma 100 mg pulbere pentru soluție orală

Acest medicament conține potasiu 0,3 mmol (11,7 mg) pe plic. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu funcție renală diminuată sau la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de potasiu.

Sapropterină Dipharma 500 mg pulbere pentru soluție orală

Acest medicament conține potasiu 1,6 mmol (62,6 mg) pe plic. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu funcție renală diminuată sau la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de potasiu.

3. Cum să utilizați Sapropterină Dipharma

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
Sapropterină Dipharma 500 mg se utilizează numai la pacienții cu greutatea corporală peste 25 kg.

Dozarea pentru FCU

Doza recomandată pentru începerea tratamentului cu Sapropterină Dipharma la pacienți cu FCU este de 10 mg pentru fiecare kg de greutate corporală. Sapropterină Dipharma trebuie administrat sub formă de doză zilnică unică, în timpul mesei, pentru a crește absorbția și la aceeași oră în fiecare zi, de preferat dimineața. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza, de obicei între 5 și 20 mg pentru fiecare kg de greutate corporală pe zi, în funcție de starea dumneavoastră.

Dozarea pentru deficitul de BH4

Doza recomandată pentru începerea tratamentului cu Sapropterină Dipharma la pacienți cu deficit de BH4 este de 2 până la 5 mg pentru fiecare kg de greutate corporală. Sapropterină Dipharma trebuie administrat în timpul mesei, pentru a crește absorbția. Doza zilnică totală trebuie împărțită în 2 sau 3 doze administrate pe parcursul zilei. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza până la 20 mg pentru fiecare kg de greutate corporală pe zi, în funcție de starea dumneavoastră.

Tabelul de mai jos este un exemplu de calcul al dozei corespunzătoare

Greutate (kg)	Numărul de plicuri de 100 mg care trebuie dizolvate (doză 10 mg/kg)	Numărul de plicuri de 100 mg care trebuie dizolvate (doză 20 mg/kg)	Numărul de plicuri de 500 mg care trebuie dizolvate (doză 10 mg/kg)	Numărul de plicuri de 500 mg care trebuie dizolvate (doză 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

Mod de administrare

În cazul pacienților cu FCU, doza zilnică totală se administrează o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi, de preferat dimineața.

În cazul pacienților cu deficit de BH4, doza zilnică totală este împărțită în 2 sau 3 doze pe parcursul zilei.

Utilizare la pacienții cu o greutate corporală peste 20 kg

Asigurați-vă că știți ce doză de Sapropterină Dipharma pulbere v-a prescris medicul dumneavoastră.

Sapropterină Dipharma 100 mg pulbere pentru soluție orală

Pentru doze mai mari, medicul dumneavoastră vă poate prescrie și Sapropterină Dipharma 500 mg pulbere pentru soluție orală.

Sapropterină Dipharma 500 mg pulbere pentru soluție orală

Pentru doza exactă, medicul dumneavoastră vă poate prescrie și Sapropterină Dipharma 100 mg pulbere pentru soluție orală.

Asigurați-vă că știți dacă trebuie să utilizați Sapropterină Dipharma 100 mg sau 500 mg pulbere pentru soluție orală sau ambele medicamente pentru prepararea dozei.

Deschideți plicul(urile) numai atunci când sunteți pregătit de administrare.

Prepararea plicului(urilor)

Deschideți plicul(urile) de Sapropterină Dipharma pulbere pentru soluție orală prin îndoire și rupere sau prin tăierea pe linia punctată din colțul din dreapta sus al plicului.

- Turnați conținutul plicului(urilor) în 120 ml sau 240 ml de apă. După dizolvarea Sapropterină Dipharma pulbere în apă, soluția trebuie să fie limpede, incoloră până la gălbui.

Administrarea medicamentului

- Beți soluția în decurs de 30 de minute.

Utilizarea la copii cu greutate corporală de până la 20 kg

Pentru prepararea Sapropterină Dipharma pentru copii cu greutate corporală de până la 20 kg utilizați numai plicuri de 100 mg.

Doza se bazează pe greutatea corporală. Aceasta se va modifica pe măsură ce copilul dumneavoastră crește. Medicul dumneavoastră vă va spune:

- numărul de plicuri de Sapropterină Dipharma 100 mg necesar pentru o doză
- cantitatea de apă necesară pentru a dizolva o doză de Sapropterină Dipharma
- cantitatea de soluție pe care va trebui să i-o administrați copilului dumneavoastră pentru doza prescrisă

Copilul dumneavoastră trebuie să bea soluția la una din mese.

Administrați-i copilului dumneavoastră cantitatea de soluție prescrisă în decurs de 30 minute după dizolvare. Dacă nu îi puteți administra copilului dumneavoastră doza în decurs de 30 minute după dizolvarea pulberii, va trebui să preparați o nouă soluție, deoarece soluția neutilizată nu trebuie administrată dacă au trecut 30 minute.

Materiale necesare pentru prepararea și administrarea dozei de Sapropterină Dipharma copilului dumneavoastră

- Numărul de plicuri Sapropterină Dipharma 100 mg necesar pentru o doză
- O măsură dozatoare pentru medicamente cu marcaje gradate la 20, 40, 60 și 80 ml
- Un pahar sau o cană
- O linguriță sau un instrument curat pentru amestecare
- Seringa pentru administrare orală (gradată în diviziuni de 1 ml) (seringă de 10 ml pentru administrarea volumelor ≤ 10 ml sau seringă de 20 ml pentru administrarea volumelor > 10 ml)

Cereți medicului dumneavoastră măsura dozatoare pentru medicamente pentru dizolvarea pulberii și seringă pentru administrare orală de 10 ml sau 20 ml, dacă nu aveți aceste materiale.

Pași pentru prepararea și administrarea dozei dumneavoastră:

- Turnați numărul de plicuri Sapropterină Dipharma 100 mg prescris în măsura dozatoare pentru medicamente. Turnați cantitatea de apă în măsura dozatoare, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră (de exemplu medicul dumneavoastră v-a spus să utilizați 20 ml pentru dizolvarea unui plic Sapropterină Dipharma). Verificați pentru a vă asigura că volumul de lichid ajunge la gradația potrivită conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră cu privire la cantitate. Amestecați cu lingurița sau cu un instrument curat, până la dizolvarea pulberii. După dizolvarea pulberii în apă, soluția trebuie să fie limpede, incoloră până la gălbui.
- Dacă medicul dumneavoastră v-a spus să administrați numai o parte din soluție, introduceți vârful seringii pentru administrare orală în măsura dozatoare pentru medicamente. Trageți lent de piston pentru a extrage cantitatea comunicată de medicul dumneavoastră.
- Transferați soluția împingând lent pistonul, până ce toată soluția din seringă pentru doze orale este transferată într-un pahar sau într-o cană pentru administrare (de exemplu dacă medicul dumneavoastră v-a spus să dizolvați două plicuri Sapropterină Dipharma 100 mg în 40 ml de apă și să administrați 30 ml copilului dumneavoastră, va trebui să utilizați seringă pentru administrare orală de 20 ml de două ori pentru a extrage 30 ml (de exemplu 20 ml + 10 ml) de soluție și să transferați această cantitate într-un pahar sau într-o cană pentru administrare). Utilizați o seringă pentru administrare orală de 10 ml pentru administrarea volumelor ≤ 10 ml

- sau o seringă pentru administrare orală de 20 ml pentru administrarea volumelor > 10 ml.
- Dacă bebelușul dumneavoastră este prea mic pentru a bea dintr-un pahar sau dintr-o cană, puteți administra soluția cu ajutorul seringii pentru administrare orală. Extrageți volumul prescris din soluția preparată în măsura dozatoare pentru medicamente și introduceți vârful seringii pentru administrare orală în gura bebelușului. Îndreptați vârful seringii pentru administrare orală către interiorul oricăruia dintre obraji. Împingeți lent pistonul, eliberând cantități mici treptat, până la administrarea întregii soluții din seringă pentru administrare orală.
 - Aruncați orice cantitate de soluție rămasă. Scoateți pistonul din corpul seringii pentru administrare orală. Spălați ambele componente ale seringii pentru administrare orală, precum și măsura dozatoare pentru medicamente, cu apă caldă și apoi lăsați-le să se usuce la aer. După uscarea seringii pentru administrare orală, introduceți pistonul înapoi în corpul seringii. Păstrați seringă pentru administrare orală și măsura dozatoare pentru medicamente pentru următoarea utilizare.

Dacă utilizați mai mult Sapropterină Dipharma decât trebuie

Dacă luați mai mult Sapropterină Dipharma decât v-a fost prescris, puteți avea reacții adverse cum sunt durerea de cap sau amețeli. Contactați imediat medicul sau farmacistul dacă ați luat mai mult Sapropterină Dipharma decât v-a fost prescris.

Dacă uitați să utilizați Sapropterină Dipharma

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați doza următoare, la ora obișnuită.

Dacă încetați să utilizați Sapropterină Dipharma

Nu încetați să luați Sapropterină Dipharma fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră, deoarece cantitatea de fenilalanină din sânge poate crește.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Au fost raportate câteva cazuri de reacții alergice (cum sunt erupția cutanată tranzitorie și reacții alergice grave). Frecvența acestora este necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cazul în care prezentați zone înroșite, umflate și mâncărime (urticarie), curgere a nasului, bătăi rapide sau neregulate ale inimii, umflare a limbii și a gâtului, strănut, respirație șuierătoare, dificultăți grave de respirație sau amețeli, este posibil să aveți o reacție alergică gravă la medicament. Dacă observați astfel de semne, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (afectează mai mult de 1 din 10 persoane)

Durere de cap și curgere a nasului.

Reacții adverse frecvente (afectează până la 1 din 10 persoane)

Durere în gât, congestie nazală sau nas înfundat, tuse, diaree, vărsături, durere de stomac, o cantitate prea mică de fenilalanină la analizele de sânge, indigestie și senzație de rău (greață) (vezi pct. 2: „Atenționări și precauții”).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Gastrită (inflamarea mucoasei stomacului), esofagită (inflamarea mucoasei esofagului).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Dacă

manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Sapropterină Dipharma

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe plic și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Sapropterină Dipharma

- Substanța activă este diclorhidratul de sapropterină.
Sapropterină Dipharma 100 mg: Fiecare plic conține diclorhidrat de sapropterină 100 mg echivalent cu 77 mg de sapropterină.
Sapropterină Dipharma 500 mg: Fiecare plic conține diclorhidrat de sapropterină 500 mg echivalent cu 384 mg de sapropterină.
- Celelalte componente sunt manitol (E 421), citrat de potasiu (E332), sucraloză (E955), acid ascorbic (E 300). Vezi pct. 2. „Sapropterină Dipharma conține potasiu”.

Cum arată Sapropterină Dipharma și conținutul ambalajului

Pulberea pentru soluție orală este transparentă, de culoare albicioasă până la galben pal. Pulberea este introdusă în plicuri care conțin diclorhidrat de sapropterină 100 mg sau 500 mg.

Fiecare cutie conține 30 de plicuri.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

sau

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.