

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sapropterin Dipharma 100 mg opløselige tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver opløselig tablet indeholder 100 mg sapropterindihydrochlorid (sapropterin dihydrochloride) svarende til 77 mg sapropterin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Opløselige tabletter.

Offwhite til lysegul opløselig tablet, cirka 10 mm x 3,65 mm, rund tablet med "11" præget på den ene side og en midterlinje på den anden side.

Formålet med delekærven er ikke at kunne brække tabletten over.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sapropterin Dipharma er indiceret til behandling af hyperfenylalaninæmi (HPA) hos voksne og pædiatriske patienter i alle aldre med fenylketonuri (PKU), som har vist at respondere på denne behandling (se pkt. 4.2).

Sapropterin Dipharma er også indiceret til behandling af hyperfenylalaninæmi (HPA) hos voksne og pædiatriske patienter i alle aldre med tetrahydrobiopterin (BH4) mangel, som har vist at respondere på behandling (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Behandling med sapropterindihydrochlorid skal initieres og superviseres af læger med erfaring i behandling af PKU og BH4-mangel.

Sideløbende med behandlingen med dette lægemiddel er det nødvendigt med tæt kontrol af fenylalanin- og det samlede proteinindtag via kosten for at sikre tilstrækkelig kontrol af fenylalaninniveauet i blodet og ernæringsbalancen.

Da HPA, hvad enten det er forårsaget af PKU eller af BH4-mangel, er en kronisk tilstand, er Sapropterin Dipharma beregnet til langtidsbehandling, når behandlingsrespons er påvist (se pkt. 5.1).

Dosering

PKU

Initialdosis af sapropterindihydrochlorid til voksne og pædiatriske PKU-patienter er 10 mg/kg dagligt som enkeltdosis. Dosisjustering, almindeligvis til mellem 5 og 20 mg/kg/dag, kan foretages for at opnå og fastholde det af lægen definerede tilfredsstillende fenylalanin i blodet.

BH4-mangel

Initialdosis af sapropterindihydrochlorid til voksne og pædiatriske patienter med BH4-mangel er 2 til 5 mg/kg daglig samlet dosis afhængigt af legemsvægt. Dosis kan justeres op til i alt 20 mg/kg pr.

dag.

Sapropterin Dipharma findes som tabletter à 100 mg. Den daglige beregnede dosis på basis af kropsvægt bør afrundes til nærmeste multiplum af 100. Eksempelvis bør en beregnet dosis fra 401 til 450 mg rundes ned til 400 mg svarende til 4 tabletter. En beregnet dosis fra 451 til 499 mg bør rundes op til 500 mg svarende til 5 tabletter.

Dosisjustering

Behandlingen med sapropterin kan reducere fenylalaninniveauet i blodet til under det tilstræbte terapeutiske niveau. Det kan være nødvendigt at justere sapropterindihydrochlorid-dosen eller ændre på indtaget af fenylalanin gennem kosten med henblik på at opnå og opretholde et fenylalaninniveau i blodet, der ligger inden for det tilstræbte terapeutiske interval.

Fenylalanin- og tyrosinniveauet i blodet bør testes en til to uger efter hver dosisjustering og herefter overvåges regelmæssigt i henhold til den behandlende læges anvisninger. Dette gælder især for den pædiatriske population.

Hvis fenylalaninniveauet i blodet ikke kan holdes på et tilstrækkeligt niveau under behandlingen med sapropterindihydrochlorid, bør man undersøge, om patienten overholder behandlingen og kostplanen, før ændringer af sapropterindosen overvejes.

Behandlingen må kun seponeres under lægelig overvågning. Det kan være nødvendigt med hyppigere overvågning, idet fenylalaninniveauet i blodet muligvis stiger. Det kan være nødvendigt at foretage ændringer i kostplanen for at opretholde et fenylalaninniveau i blodet, der ligger inden for det tilstræbte terapeutiske interval.

Bestemmelse af respons

Det er vigtigt at initiere behandling så tidligt som muligt for at forebygge irreversible neurologiske skader hos pædiatriske patienter og tab af kognitive funktioner og psykiske sygdomme hos voksne patienter på grund af vedvarende forhøjet fenylalanin i blodet.

Respons på dette lægemiddel bestemmes ved et fald i blodfenylalanin. Fenylalanin i blodet bør måles inden administration af sapropterindihydrochlorid og efter 1 uges brug af den anbefalede initialdosis. Hvis fenylalanin i blodet ikke reduceres tilstrækkeligt, kan dosis øges en gang om ugen til maksimalt 20 mg/kg/dag med fortsat ugentlig monitorering af fenylalanin i blodet gennem en periode på en måned. Fenylalanin indtaget via kosten bør holdes på et konstant niveau i denne periode.

Et tilfredsstillende behandlingsrespons er defineret som en $\geq 30\%$ reduktion af fenylalanin i blodet eller opnåelse af et fenylalaninniveau, der af den behandlende læge er sat som mål for den enkelte patient. Patienter, som ikke opnår et sådant respons inden for testperioden på 1 måned, bør betragtes som nonresponders, disse patienter bør ikke behandles med sapropterindihydrochlorid, og sapropterindihydrochlorid bør seponeres.

Når det én gang er påvist, at patienten responderer på lægemidlet, kan dosis justeres inden for 5 til 20 mg/kg/dag i overensstemmelse med behandlingsrespons.

Det anbefales, at fenylalanin og tyrosin i blodet testes 1-2 uger efter hver enkelt dosisjustering og derefter monitoreres regelmæssigt efter den behandlende læges anvisninger. Patienter, der er i behandling med sapropterindihydrochlorid, skal fortsætte deres diæt behandling med reduceret indtag af fenylalanin og gennemgå regelmæssige kliniske vurderinger (i form af monitorering af fenylalanin og tyrosin i blodet, kostindtag og psykomotorisk udvikling).

Særlige populationer

Ældre

Sapropterindihydrochlorids sikkerhed og virkning hos patienter over 65 år er ikke klarlagt. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til ældre patienter.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Sapropterindihydrochlorids sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion er ikke klarlagt. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til sådanne patienter.

Pædiatrisk population

Doseringen er den samme for voksne, børn og unge.

Administration

Oral anvendelse.

Sapropterin Dipharma-tabletterne bør indtages i forbindelse med et måltid for at øge absorptionen.

For patienter med PKU skal Sapropterin Dipharma administreres som en enkelt daglig dosis og foregå på samme tidspunkt hver dag, gerne om morgenen.

For patienter med BH4-mangel skal den samlede daglige dosis deles i 2 eller 3 indtagelser fordelt i løbet af dagen.

Det ordinerede antal tabletter hældes i et glas eller en kop med vand eller æblejuice og omrøres, indtil de er opløst. Det kan være et par minutter før end tabletterne er opløst. For at fremskynde opløsningen kan tabletterne knuses. Der vil kunne ses små partikler i opløsningen, men disse vil ikke påvirke lægemidlets effekt. Opløsningen bør drikkes inden for 15 til 20 minutter.

Sapropterin Dipharma opløselige tabletter kan også knuses og derefter blandes i en lille mængde blød mad, f.eks. æblemos eller budding.

Den ordinerede dosis af Sapropterin Dipharma opløselige tabletter opløst i vand som beskrevet ovenfor kan administreres via en enteral ernæringssonde ≥ 4 Fr (fransk kateterskala). Følg producentens anvisninger for ernæringssonden for at administrere lægemidlet. For at sikre en passende dosering skal den enterale ernæringssonde skylles med vand efter indgivelse af den orale opløsning. Se pkt. 6.6 for yderligere oplysninger.

Patienter med en kropsvægt over 20 kg

Det ordinerede antal tabletter hældes i et glas eller i en kop med 60 til 240 ml vand eller æblejuice og omrøres, indtil de er opløst.

Børn med en kropsvægt på op til 20 kg

De nødvendige doseringsremedier til børn med en kropsvægt på op til 20 kg (dvs. bæger med målemarkeringer ved 20, 40, 60 og 80 ml; 10 ml og 20 ml orale sprøjter med målemarkeringer hver 1 ml) følger ikke med Sapropterin Dipharma-pakningen. Disse remedier leveres til de specialiserede pædiatriske centre for medfødte metaboliske forstyrrelser og skal gives til patienternes omsorgspersoner.

Afhængigt af dosis (i mg/kg/dag) skal det passende antal tabletter opløses i et volumen af vand eller æblejuice som angivet i tabel 1-4, hvor volumen af opløsningen, der skal administreres, beregnes i henhold til den ordinerede samlede daglige dosis. Det ordinerede antal tabletter til en dosis på 2, 5, 10 og 20 mg/kg/dag skal placeres i et bæger (med målemarkeringer ved 20, 40, 60 og 80 ml) sammen med den mængde vand eller æblejuice, der er angivet i tabel 1-4, og omrøres, indtil de er opløst. Ved doser på 100 mg og multipla af 100 mg kan de opløselige tabletter også blandes i en lille mængde blød mad, f.eks. æblemos eller budding.

Hvis kun en del af denne opløsning skal administreres, skal der anvendes en oral sprøjte til at trække det volumen opløsning op, der skal administreres. Opløsningen kan herefter overføres til et andet bæger med henblik på administration af lægemidlet. Småbørn kan få administreret opløsningen via en oral sprøjte. En 10 ml oral sprøjte skal anvendes til administration af volumener ≤ 10 ml og en 20 ml oral sprøjte til administration af volumener > 10 ml.

Tabel 1: Doseringstabel for 2 mg/kg dagligt til børn, der vejer op til 20 kg

Vægt (kg)	Samlet dosis (mg/dag)	Antal tabletter, der skal opløses (kun breve af 100 mg styrken)	Volumen af opløsningen (ml)	Volumen af opløsning, der skal administreres (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

*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 20 minutter til tabletopløsning.

Tabel 2: Doseringstabel for 5 mg/kg dagligt til børn, der vejer op til 20 kg

Vægt (kg)	Samlet dosis (mg/dag)	Antal tabletter, der skal opløses (kun breve af 100 mg styrken)	Volumen af opløsningen (ml)	Volumen af opløsning, der skal administreres (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

*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 20 minutter til tabletopløsning.

Tabel 3: Doseringstabel for 10 mg/kg dagligt til børn, der vejer op til 20 kg

Vægt (kg)	Samlet dosis (mg/dag)	Antal tabletter, der skal opløses (kun breve af 100 mg styrken)	Volumen af opløsningen (ml)	Volumen af opløsningen der skal administreres (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

*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 20 minutter til tabletopløsning.

Tabel 4: Doseringstabel for 20 mg/kg dagligt til børn, der vejer op til 20 kg

Vægt (kg)	Samlet dosis (mg/dag)	Antal tabletter, der skal opløses (kun breve af 100 mg styrken)	Volumen af opløsningen (ml)	Volumen af opløsningen der skal administreres (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

*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 20 minutter til tabletopløsning.

Stemplet skal fjernes fra sprøjtecylinderen på den orale sprøjte ved rengøring. Begge den orale sprøjtes dele og bægret bør vaskes med varmt vand og lufttørres. Når den orale sprøjte er tør, skal stemplet igen på plads i sprøjtecylinderen. Den orale sprøjte og bægret skal opbevares indtil næste anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Indtagelse af diæt

Patienter, der er i behandling med sapropterindihydrochlorid, skal fortsætte deres diæt behandling med reduceret fenylalanin indtag og gennemgå regelmæssige kliniske vurderinger (i form af monitorering af fenylalanin og tyrosin i blodet, kostindtag og psykomotorisk udvikling).

Lave niveauer af fenylalanin og tyrosin i blodet

Vedholdende eller tilbagevendende dysfunktion af fenylalanin-tyrosin-dihydroxy-L-fenylalanin (DOPA) metabolismen kan medføre utilstrækkelig protein- og neurotransmittersyntese. Langvarig eksponering for lave fenylalanin- og tyrosinniveauer i blodet i barndommen er associeret med nedsat udvikling af nervesystemet. Under behandling med sapropterindihydrochlorid er det derfor nødvendigt med en tæt kontrol af fenylalanin- samt det generelle proteinindtag via kosten for at sikre tilstrækkelig kontrol af fenylalanin- og tyrosin i blodet samt af ernæringsbalancen.

Helbredsændringer

Det anbefales, at patienten konsulterer en læge under sygdom, da fenylalaninniveauet i blodet kan øges.

Krampesygdomme

Der bør udvises forsigtighed, når sapropterindihydrochlorid ordineres til patienter i behandling med levodopa. Der er observeret tilfælde af kramper, forværring af kramper, øget ophidselse og irritabilitet ved samtidig administration af levodopa og sapropterin hos patienter med BH4-mangel (se pkt. 4.5).

Seponering af behandling

Rebound-effekt (defineret som øgning af fenylalanin i blodet til et niveau højere end det, der blev observeret forud for behandlingsstart) kan opstå ved seponering.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, det vil sige, at det i det væsentlige er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Til trods for at samtidig administration af dihydrofolatreduktaseinhibitorer (f.eks. methotrexat, trimethoprim) ikke er undersøgt, er det muligt, at sådanne lægemidler kan interferere med metabolismen af BH4. Forsigtighed anbefales, hvis sådanne lægemidler anvendes under sapropterindihydrochlorid- behandling.

BH4 er en cofaktor for nitrogenoxidsyntase. Der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig behandling med sapropterindihydrochlorid og lægemidler, der kan medføre vasodilatation (inklusive topikale lægemidler) via nitrogenoxids (NO) metabolisme eller virkning. Dette inkluderer også

klassiske NO-donorer (f.eks. glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin), phosphodiesterase type-5 (PDE-5)-inhibitorer og minoxidil.

Sapropterindihydrochlorid bør anvendes med forsigtighed hos patienter i samtidig behandling med levodopa. Der er observeret tilfælde af kramper, forværring af kramper og øget ophidselse og irritabilitet ved samtidig behandling med levodopa og sapropterin hos patienter med BH4-mangel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af sapropterindihydrochlorid til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling.

Tilgængelige data vedrørende den maternelle og/eller embryoføtale risiko forbundet med sygdommen fra *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study* fra et begrænset antal graviditeter og levendefødsler (mellem 300-1.000) hos kvinder med PKU viste, at ukontrollerede fenylalaninniveauer over 600 µmol/l er forbundet med en meget stor incidens af neurologiske anomalier, hjerte- og vækstanomalier samt ansigtsdysmorfier.

Det maternelle fenylalaninniveau i blodet skal derfor holdes under tæt kontrol før og under graviditet. Hvis det maternelle fenylalaninniveau ikke kontrolleres tæt før og under graviditet, kan det skade såvel den gravide som fosteret. For denne patientgruppe er førstevalgsbehandlingen forud for og under graviditet diætbehandling med reduktion af fenylalaninindtagelsen under vejledning fra en læge.

Brug af sapropterindihydrochlorid bør kun overvejes, når streng diæt ikke kan reducere blodfenylalanin tilstrækkeligt. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til gravide.

Amning

Det er ukendt, om sapropterin eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Sapropterindihydrochlorid må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der blev ikke observeret nogen virkning af sapropterin på mandlig eller kvindelig fertilitet i prækliniske studier.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sapropterin Dipharma påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Ca. 35 % af de 579 patienter i alderen 4 år og derover, som blev behandlet med sapropterindihydrochlorid (5-20 mg/kg/dag) i de kliniske forsøg med sapropterin, oplevede bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger var hovedpine og rinoré.

I et andet klinisk studie oplevede ca. 30 % af 27 børn under 4 år i behandling med sapropterindihydrochlorid (10 eller 20 mg/kg/dag) bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger er ”nedsat aminosyreniveau” (hypofenylalaninæmi), opkastning og rhinitis.

Tabel over bivirkninger

I de pivotale kliniske forsøg med sapropterin og ud fra erfaringerne efter markedsføringen blev nedenstående bivirkninger identificeret.

De følgende definitioner gælder for den terminologi over hyppighed, der anvendes herefter: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

I hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne listet efter faldende alvorlighed.

Immunsystemet

Ikke kendt: Overfølsomhedsreaktioner (herunder alvorlige allergiske reaktioner) og udslæt

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Hypofenylalaninæmi

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget almindelig: Rinoré

Almindelig: Faryngolaryngealsmerte, nasal kongestion, hoste

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Diarré, emesis, abdominalsmerter, dyspepsi, kvalme

Ikke kendt: Gastritis, øsofagitis

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn svarer stort set til bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hovedpine og svimmelhed er indberettet efter administration af sapropterindihydrochlorid over den anbefalede maksimumdosis på 20 mg/kg/dag. Behandling af overdosering bør rettes mod symptomerne. Der blev observeret en forkortelse af QT-intervallet (-8,32 msek.) i en undersøgelse med en enkelt supra-terapeutisk dosis på 100 mg/kg (5 gange den maksimale, anbefalede dosis). Dette skal tages i betragtning ved administration af patienter, som har et allerede eksisterende forkortet QT-interval (f.eks. patienter med familiært kort QT-syndrom).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, diverse midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, ATC-kode: A16AX07

Virkningsmekanisme

Hyperfenylalaninæmi (HPA) diagnosticeres ved en abnorm forhøjelse af fenylalanin i blodet. Sygdommen er almindeligvis forårsaget af autosomale recessive mutationer i fenylalanin hydroxylase enzymet (fenylalaninketonuri, PKU) eller i de enzymer, som er involveret i biosyntesen eller regeneration af 6R-tetrahydrobiopterin (6R-BH4, BH4-mangel). BH4-mangel er en gruppe sygdomme der skyldes mutationer eller deletioner i de gener, der koder for et af de 5 enzymer, som er involveret i biosyntesen eller regenerationen af BH4. I begge tilfælde bliver fenylalanin ikke tilstrækkeligt omdannet til aminosyren tyrosin, hvilket fører til øget niveau af fenylalanin i blodet.

Sapropterin er en syntetisk udgave af det naturligt forekommende 6R-BH4, som er en cofaktor for fenylalanin-, tyrosin- og tryptophan hydroxylase.

Rationalet for behandling med sapropterindihydrochlorid hos patienter med PKU, der responderer på BH4-behandling, er at øge aktiviteten af den defekte fenylalaninhydroxylase. Derved øges eller genoprettes den oxidative fenylalaninmetabolisme til et niveau, der er tilstrækkeligt til at reducere eller opretholde fenylalaninniveauet i blodet, forebygge eller mindske yderligere fenylalaninophobning samt øge tolerancen over for indtaget af fenylalanin via kosten. Rationalet for behandling med sapropterindihydrochlorid hos patienter med BH4-mangel er at erstatte det manglende BH4, hvor ved aktiviteten af fenylalanin hydroxylase genoprettes.

Klinisk virkning

Fase III i det kliniske udviklingsprogram for sapropterin omfattede 2 randomiserede, placebokontrollerede forsøg med PKU-patienter. Disse forsøg viste, at sapropterin effektivt reducerede fenylalanin i blodet og øgede tolerancen over for indtaget af fenylalanin i kosten.

Behandling med sapropterindihydrochlorid 10 mg/kg dag reducerede fenylalanin i blodet signifikant sammenlignet med placebo i 88 patienter med dårligt kontrolleret PKU og forhøjet fenylalaninniveau i blodet ved screening. *Baseline*-fenylalanin i blodet i den sapropterin-behandlede gruppe og i placebogruppen var sammenlignelig med en middel $\pm$ SD baseline-værdi på henholdsvis $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ og $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. Middel $\pm$ SD-reduktionen fra baseline var $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ i gruppen behandlet med sapropterin ($n = 41$) sammenholdt med en øgning på $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ i placebogruppen ($n = 47$) ($p < 0,001$). For patienter med *baseline*-fenylalanin i blodet $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ blev niveauet efter endt 6 ugers forsøg reduceret til $< 600 \mu\text{mol/l}$ hos 41,9 % (13/31) af de sapropterin behandlede og hos 13,2 % (5/38) af de placebobehandlede ($p = 0,012$).

I et separat 10 ugers, placebokontrolleret forsøg blev 45 PKU-patienter, behandlet med fast fenylalaninbegrænset diæt (fenylalanin i blodet $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ ved forsøgsstart), randomiseret i forholdet 3:1 til behandling med sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg daglig ($n = 33$) og placebo ($n = 12$). Efter 3 ugers behandling med sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg daglig var fenylalanin i blodet reduceret signifikant; den gennemsnitlige reduktion i *baseline*-niveauet ($\pm$ SD) var $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Efter 3 ugers behandling fortsatte patienterne i sapropterindihydrochlorid- og placebogruppen deres fenylalaninbegrænsede diæt, samtidig med at fenylalaninindtaget via kosten enten blev øget eller mindsket ved hjælp af standardiseret fenylalanintilskud. Formålet var at fastholde fenylalanin i blodet $< 360 \mu\text{mol/l}$. Der var en signifikant forskel i tolerancen over for fenylalaninindtaget via kosten i gruppen behandlet med sapropterindihydrochlorid sammenlignet med placebogruppen. Den daglige gennemsnitlige ($\pm$ SD) tolerable forøgelse i fenylalaninindtaget via kosten var $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg}$ i gruppen, behandlet med sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg daglig, sammenlignet med $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg}$ for placebogruppen ($p = 0,006$). I gruppen behandlet med sapropterin var det gennemsnitlige ($\pm$ SD) maksimalt tolererede fenylalaninindtag via kosten $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg}$ daglig under behandling med sapropterindihydrochlorid sammenlignet med $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg}$ daglig før behandlingsstart.

Pædiatrisk population

Sapropterins sikkerhed, virkning og populationsfarmakokinetik hos pædiatriske patienter i alderen < 7 år blev undersøgt i to åbne studier.

Det første studie var et åbent, randomiseret kontrolleret multicenterstudie hos børn < 4 år med en bekræftet PKU-diagnose.

56 pædiatriske patienter med PKU < 4 år blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten 10 mg/kg/dag sapropterin sammen med en fenylalaninbegrænset diæt (n = 27) eller en fenylalaninbegrænset diæt alene (n = 29) i løbet af en 26-ugers studieperiode.

Hensigten var, at alle patienter opretholdt fenylalanin i blodet inden for et interval på 120-360 µmol/l (defineret som ≥ 120 til < 360 µmol/l) via en overvåget diætindtagelse i løbet af den 26-ugers studieperiode. Hvis en patients tolererede fenylalaninindtagelse efter ca. 4 uger ikke var øget med > 20 % *versus* baseline, blev sapropterin-dosis øget til 20 mg/kg/dag i et enkelt trin.

Resultaterne af dette studie viste, at en daglig dosering på 10 eller 20 mg/kg/dag sapropterin sammen med en fenylalaninbegrænset diæt førte til statistisk signifikante forbedringer i tolereret fenylalaninindtagelse via kosten sammenlignet med reduceret fenylalaninindtagelse via kosten alene med opretholdt fenylalaninniveau i blodet i målområdet (≥ 120 til < 360 µmol/l). Den justerede gennemsnitlige tolererede fenylalaninindtagelse via kosten i gruppen, der fik sapropterin sammen med en fenylalaninbegrænset diæt, var 80,6 mg/kg/dag og var statistisk signifikant højere ($p < 0,001$) end den justerede gennemsnitlige tolererede fenylalaninindtagelse via kosten i gruppen, der udelukkende fik fenylalaninbegrænset diæt (50,1 mg/kg/dag). I det kliniske forsøgs forlængelsesperiode opretholdt patienterne den tolererede fenylalaninindtagelse via kosten, mens de fik behandling med sapropterin sammen med en fenylalaninbegrænset diæt, og udviste dermed en vedvarende fordel over 3,5 år.

Det andet studie var et ikke-kontrolleret, åbent multicenterstudie, der evaluerede sikkerhed og virkning af sapropterin 20 mg/kg/dag på bevarelse af den neurokognitive funktion, sammen med en fenylalaninbegrænset diæt hos børn med PKU, som var under 7 år gamle ved indtræden i studiet. Del 1 af studiet (4 uger) vurderede patienternes reaktion på sapropterin; Del 2 af studiet (op til 7 års opfølgning) evaluerede den neurokognitive funktion med alderssvarende metoder og monitorerede den langsigtede sikkerhed hos patienter, der reagerede på sapropterin. Patienter med eksisterende nedsat neurokognitiv funktion (IQ < 80) blev udelukket fra studiet. 93 patienter deltog i Del 1, og 65 patienter deltog i Del 2, hvoraf 49 (75 %) patienter fuldførte studiet, og 27 (42 %) patienter leverede Full Scale IQ (FSIQ)-data ved år 7.

Gennemsnitlige indekser for diætkontrol blev opretholdt mellem 133 µmol/l og 375 µmol/l fenylalanin i blodet for alle aldersgrupper på alle tidspunkter. Ved baseline var gennemsnitlig Bayley-III-score (102, SD= 9,1, n = 27), WPPSI-III-score (101, SD= 11, n = 34) og WISC-IV-score (113, SD= 9,8, n = 4) inden for det gennemsnitlige interval for den normative population.

Blandt 62 patienter med mindst to FSIQ-vurderinger var den 95 % nedre grænse for konfidensintervallet for den gennemsnitlige ændring i løbet af en 2-årig periode -1,6 points, som ligger inden for den klinisk forventede variation på ± 5 points. Der blev ikke identificeret yderligere bivirkninger ved langtidsbehandling med Sapropterin hos børn under 7 år.

Få studier er udført med patienter under 4 år med BH4-mangel med anvendelse af en anden sapropterinformulering med samme aktive substans eller med et andet, ikke-godkendt BH4-produkt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Sapropterin absorberes efter oral administration af den opløste tablet, og maksimal blodkoncentration (C_{max}) opnås 3 til 4 timer efter dosering under faste. Hastighed og omfang af absorptionen af sapropterin er afhængig af fødeindtaget. Absorptionen af sapropterin er større efter et fedt- og kalorierigt måltid sammenlignet med faste, hvilket gennemsnitligt resulterer i 40-85 % større maksimale blodkoncentrationer, opnået 4 til 5 timer efter indgift.

Den absolutte biotilgængelighed eller den humane biotilgængelighed efter oral administration er ukendt.

Fordeling

I prækliniske forsøg blev sapropterin først og fremmest fordelt i nyrer, binyrer og lever vurderet ud fra de totale og reducerede biopterinkoncentrationer. Efter intravenøs indgift af radioaktivt mærket sapropterin i rotter kunne radioaktivitet spores i fostrene. Udskillelsen af total biopterin i mælk sås hos rotter efter intravenøs indgift. Der sås ingen øgning af total biopterinkoncentrationer hverken i fostre eller i mælk hos rotter efter peroral indgift af 10 mg/kg sapropterindihydrochlorid.

Biotransformation

Sapropterindihydrochlorid metaboliseres hovedsageligt i leveren til dihydrobiopterin og biopterin. Da sapropterindihydrochlorid er en syntetisk version af det naturligt forekommende 6R-BH₄, må det rimeligvis kunne antages at metaboliseres på samme vis, inklusive 6R-BH₄-regeneration.

Elimination

Efter intravenøs indgift i rotter af sapropterindihydrochlorid sker udskillelsen overvejende i urinen. Efter peroral indgift sker udskillelsen overvejende i fæces, mens en mindre del udskilles i urinen.

Populationsfarmakokinetik

En populationsfarmakokinetisk analyse af sapropterin, der omfattede patienter fra fødsel til 49 år, viste, at kropsvægten er den eneste kovariat, der i væsentlig grad påvirker clearance og fordelingsvolumen.

Lægemiddelinteraktioner

In vitro-studier

In vitro hæmmer sapropterin ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5 og inducerer ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5.

På baggrund af et *in vitro*-studie er der potentiale for, at sapropterindihydrochlorid hæmmer p-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP) i tarmen ved terapeutiske doser. Der er brug for en højere intestinkoncentration af sapropterin for at hæmme BCRP end P-gp, da hæmningsevnen i tarmen for BCRP (IC₅₀= 267 µM) er lavere end P-gp (IC₅₀= 158 µM).

In vivo-studier

Administration af en enkelt dosis sapropterin i maksimal terapeutisk dosis på 20 mg/kg til raske forsøgspersoner havde ingen indvirkning på farmakokinetikken af en enkelt dosis digoxin (P-gp-substrat), som blev administreret samtidig. På baggrund af *in vitro*- og *in vivo*-resultaterne er det usandsynligt, at samtidig administration af sapropterin vil øge systemisk eksponering for lægemidler, der er substrater for BCRP.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi (CNS, respiration, hjerte-kar, urogenitalregion) og reproduktionstoksicitet.

Hos rotter blev der mikroskopisk observeret en øget incidens af ændret nyremorfologi (basofili i samlerørene) efter kronisk oral administration af sapropterindihydrochlorid i doser svarende til eller lidt over den anbefalede humandosering.

Sapropterin fandtes svagt mutagent i bakterieceller, og en øget hyppighed af kromosomafvigelse sås i lunge- og ovarieceller fra kinesiske hamstre. Sapropterin er imidlertid hverken vist genotoksisk i *in*

vitro test med humane lymfocytter eller i *in vivo* mikronukleustest i knoglemarv fra mus.

Det blev ikke observeret tumorigen aktivitet i et karcinogenicitetsstudie hos mus ved en oral dosis på op til 250 mg/kg/dag (12,5 til 50 gange det terapeutiske dosisinterval hos mennesker).

Emesis er set såvel i sikkerhedsfarmakologiske studier som i toksicitetsstudier med gentagne doser. Emesis menes at være relateret til sapropterinopløsningens pH.

Der er ikke sikker evidens for teratogen aktivitet hos hverken mus eller kaniner ved doser på ca. 3 gange og ca. 10 gange den anbefalede humane dosis på 20 mg/kg/dag baseret på kropsoverfladeareal.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)
Crospovidone type A
Crospovidone K 28
Ascorbinsyre (E300)
Natriumstearylfumarat
Riboflavin (E101)
Vandfri kolloid silica (E551)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette medicinalprodukt kræver ikke specielle opbevaringsforhold.
Hold tabletbeholderen tæt lukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

High-density polyethylen (HDPE)-tabletbeholder med børnesikret lukning med skruekapsel der indeholder tørrekapsel (silica).

Hver tabletbeholder indeholder 30 eller 120 opløselige tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Forberedelse og håndtering

Sapropterin Dipharma opløselige tabletter skal kommes i vand eller æblejuice og omrøres, indtil de er opløst. De opløselige tabletter kan også blandes i en lille mængde blød mad (f.eks. æblemos eller budding). Præparatet skal indgives inden for 15 til 20 minutter. For instruktioner om administration, se

pkt. 4.2.

Administration via en enteral ernæringssonde

Den ordinerede dosis af Sapropterin Dipharma opløselige tabletter, opløst i vand, kan administreres via en enteral ernæringssonde ≥ 4 Fr (fransk kateterskala). I tilfælde af indgivelse ved hjælp af en enteral ernæringssonde skal en passende kommercielt tilgængelig sonde vælges af sundhedspersonalet. Nasogastriske ernæringssonder fremstillet af polyvinylchlorid (PVC) og polyuretan (PUR) og PEG-sonder fremstillet af silikone er dokumenteret kompatible med den orale opløsning. Den sondestørrelse, der anses for at være passende til den tilsigtede brug og aldersgruppe, er 4 til 18 Fr, dvs. små til mellemstore sonder til ernæring af pædiatriske patienter og voksne. Følg producentens anvisninger for ernæringssonden for at administrere lægemidlet. For at sikre en passende dosering skal den enterale ernæringssonde skylles med vand efter indgivelse af den orale opløsning. Den anbefalede størrelse på sonden til enteral ernæring og anbefalet skyllevolumen for at opnå en fuld dosis fremgår af nedenstående tabel.

Tabel 5: Anbefalet størrelse på enteral ernæringssonde og anbefalet skyllevolumen

Anbefalet sondestørrelse (diameter)	Anbefalet skyllevolumen (baseret på en sonde med en længde på)
4 Fr	1 ml (50 cm)
8 Fr	10 ml (125 cm)
10 Fr	15 ml (100 cm)
18 Fr	40 ml (125 cm)

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16/02/2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sapropterin Dipharma 100 mg pulver til oral opløsning
Sapropterin Dipharma 500 mg pulver til oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Sapropterin Dipharma 100 mg pulver til oral opløsning

Hvert brev indeholder 100 mg sapropterin dihydrochlorid (sapropterin dihydrochloride), svarende til 77 mg sapropterin.

Hjælpestof(fer), med kendt virkning

Hvert brev indeholder 0,3 mmol (11,7 mg) kalium.

Sapropterin 500 mg pulver til oral opløsning

Hvert brev indeholder 500 mg sapropterindihydrochlorid (sapropterin dihydrochloride), svarende til 384 mg sapropterin.

Hjælpestof(fer), med kendt virkning

Hvert brev indeholder 1,6 mmol (62,6 mg) kalium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral opløsning.

Hvidt til lysegult pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sapropterin Dipharma er indiceret til behandling af hyperfenylalaninæmi (HPA) hos voksne og pædiatriske patienter i alle aldre med fenylketonuri (PKU), som har vist at respondere på denne behandling (se pkt. 4.2).

Sapropterin Dipharma er også indiceret til behandling af hyperfenylalaninæmi (HPA) hos voksne og pædiatriske patienter i alle aldre med tetrahydrobiopterin (BH4) mangel, som har vist at respondere på behandling (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Behandling med sapropterindihydrochlorid skal initieres og superviseres af læger med erfaring i behandling af PKU og BH4-mangel.

Sideløbende med behandlingen med dette lægemiddel er det nødvendigt med tæt kontrol af fenylalanin- og det samlede proteinindtag via kosten for at sikre tilstrækkelig kontrol af fenylalaninniveauet i blodet og ernæringsbalancen.

Da HPA, hvad enten det er forårsaget af PKU eller af BH4-mangel, er en kronisk tilstand, er

Sapropterin Dipharma beregnet til langtidsbehandling, når behandlingsrespons er påvist. (se pkt. 5.1).

Dosering

PKU

Initialdosis af sapropterindihydrochlorid til voksne og pædiatriske PKU-patienter er 10 mg/kg dagligt som enkeltdosis. Dosisjustering, almindeligvis til mellem 5 og 20 mg/kg/dag, kan foretages for at opnå og fastholde det af lægen definerede tilfredsstillende fenylalaninniveau i blodet.

BH4-mangel

Initialdosis af sapropterindihydrochlorid til voksne og pædiatriske patienter med BH4-mangel er 2 til 5 mg/kg daglig samlet dosis afhængigt af legemsvægten. Dosis kan justeres op til i alt 20 mg/kg pr. dag.

Den daglige dosis beregnes på baggrund af patientens kropsvægt. Hos patienter med en kropsvægt på over 20 kg skal dette tal afrundes til nærmeste multiplum af 100 mg.

Dosisjustering

Behandlingen med sapropterin kan reducere fenylalaninniveauet i blodet til under det tilstræbte terapeutiske niveau. Det kan være nødvendigt at justere sapropterindihydrochlorid-dosen eller ændre på indtaget af fenylalanin gennem kosten med henblik på at opnå og opretholde et fenylalaninniveau i blodet, der ligger inden for det tilstræbte terapeutiske interval.

Fenylalanin- og tyrosinniveauet i blodet bør testes en til to uger efter hver dosisjustering og herefter overvåges regelmæssigt i henhold til den behandlende læges anvisninger. Dette gælder især for den pædiatriske population.

Hvis fenylalaninniveauet i blodet ikke kan holdes på et tilstrækkeligt niveau under behandlingen med sapropterindihydrochlorid, bør man undersøge, om patienten overholder behandlingen og kostplanen, før ændringer af sapropterindosen overvejes.

Behandlingen må kun seponeres under lægelig overvågning. Det kan være nødvendigt med hyppigere overvågning, idet fenylalaninniveauet i blodet muligvis stiger. Det kan være nødvendigt at foretage ændringer i kostplanen for at opretholde et fenylalaninniveau i blodet, der ligger inden for det tilstræbte terapeutiske interval.

Bestemmelse af respons

Det er vigtigt at initiere behandling så tidligt som muligt for at forebygge irreversible neurologiske skader hos pædiatriske patienter og tab af kognitive funktioner og psykiske sygdomme hos voksne patienter på grund af vedvarende forhøjet fenylalanin i blodet.

Respons på dette lægemiddel bestemmes ved et fald i blodfenylalanin. Fenylalanin i blodet bør måles inden administration af sapropterindihydrochlorid og efter 1 uges brug af den anbefalede initialdosis. Hvis fenylalanin i blodet ikke reduceres tilstrækkeligt, kan dosis øges en gang om ugen til maksimalt 20 mg/kg/dag med fortsat ugentlig monitorering af fenylalanin i blodet gennem en periode på en måned. Fenylalanin indtaget via kosten bør holdes på et konstant niveau i denne periode.

Et tilfredsstillende behandlingsrespons er defineret som en $\geq 30\%$ reduktion af fenylalanin i blodet eller opnåelse af et fenylalaninniveau, der af den behandlende læge er sat som mål for den enkelte patient. Patienter, som ikke opnår et sådant respons inden for testperioden på 1 måned, bør betragtes som nonresponders, disse patienter bør ikke behandles med sapropterindihydrochlorid og sapropterindihydrochlorid bør seponeres.

Når det én gang er påvist, at patienten responderer på lægemidlet, kan dosis justeres inden for 5 til 20 mg/kg/dag i overensstemmelse med behandlingsrespons.

Det anbefales, at fenylalanin- og tyrosinniveauet i blodet testes 1-2 uger efter hver enkelt

dosisjustering og derefter monitoreres regelmæssigt efter den behandlende læges anvisninger. Patienter, der er i behandling med sapropterindihydrochlorid, skal fortsætte deres diæt behandling med reduceret indtag af fenylalanin og gennemgå regelmæssige kliniske vurderinger (i form af monitorering af fenylalanin- og tyrosinniveauet i blodet, kostindtag og psykomotorisk udvikling).

Særlige populationer

Ældre

Sapropterindihydrochlorids sikkerhed og virkning hos patienter over 65 år er ikke klarlagt. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til ældre patienter.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Sapropterindihydrochlorids sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion er ikke klarlagt. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til sådanne patienter.

Pædiatrisk population

Doseringen er den samme for voksne, børn og unge.

Administration

Oral anvendelse.

Sapropterin Dipharma bør indtages i forbindelse med et måltid for at øge absorptionen.

For patienter med PKU skal Sapropterin Dipharma administreres som en enkelt daglig dosis og foregå på samme tidspunkt hver dag, gerne om morgenen.

For patienter med BH4-mangel skal den samlede daglige dosis deles i 2 eller 3 indtagelser fordelt i løbet af dagen.

Opløsningen skal indtages inden for 30 minutter efter blanding. Eventuelle medicinrester skal herefter kasseres.

Den ordinerede dosis Sapropterin Dipharma pulver til oral opløsning, opløst i vand, kan administreres via en enteral ernæringssonde ≥ 4 Fr (fransk kateterskala). Følg producentens anvisninger for ernæringssonden for at administrere lægemidlet. For at sikre en passende dosering skal den enterale ernæringssonde skylles med vand efter indgivelse af den orale opløsning. Se pkt. 6.6 for yderligere oplysninger.

Patienter med en kropsvægt over 20 kg

Indholdet af brevet/brevene hældes i et glas med 60 til 240 ml vand eller æblejuice og omrøres, indtil det er opløst. Pulveret til oral opløsning kan også blandes i en lille mængde blød mad, f.eks. æblemos eller budding.

Børn med en kropsvægt på op til 20 kg (brug kun breve à 100 mg pulver)

De nødvendige doseringsremedier til børn med en kropsvægt på op til 20 kg (dvs. bæger med målemarkeringer ved 20, 40, 60 og 80 ml; 10 ml og 20 ml orale sprøjter med målemarkeringer hver 1 ml) følger ikke med Sapropterin Dipharma-pakningen. Disse remedier leveres til de specialiserede pædiatriske centre for medfødte metaboliske forstyrrelser og skal gives til patienternes omsorgspersoner.

Det passende antal breve à 100 mg opløses i et volumen af vand eller æblejuice som angivet i tabel 1-4, beregnet i henhold til den ordinerede, samlede daglige dosis. Ved doser på 100 mg og multipla af 100 mg kan pulveret til oral opløsning også blandes i en lille mængde blød mad, f.eks. æblemos eller budding.

Hvis kun en del af denne opløsning skal administreres, skal der anvendes en oral sprøjte til at trække

det volumen opløsning op, der skal administreres. Opløsningen kan herefter overføres til et andet bæger med henblik på administration af lægemidlet. Småbørn kan få administreret opløsningen via en oral sprøjte. En 10 ml oral sprøjte skal anvendes til administration af voluminer ≤ 10 ml og en 20 ml oral sprøjte til administration af voluminer > 10 ml.

Tabel 1: doseringstabel for 2 mg/kg dagligt til børn, der vejer op til 20 kg

Vægt (kg)	Samlet dosis (mg/dag)	Antal breve, der skal opløses (kun breve af 100 mg styrken)	Volumen af opløsningen (ml)	Volumen af opløsning, der skal administreres (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

*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 30 minutter til pulveropløsning.

Tabel 2: doseringstabel for 5 mg/kg dagligt til børn, der vejer op til 20 kg

Vægt (kg)	Samlet dosis (mg/dag)	Antal breve, der skal opløses (kun breve af 100 mg styrken)	Volumen af opløsningen (ml)	Volumen af opløsning, der skal administreres (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

*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 30 minutter til pulveropløsning.

Tabel 3: doseringstabel for 10 mg/kg dagligt til børn, der vejer op til 20 kg

Vægt (kg)	Samlet dosis (mg/dag)	Antal breve, der skal opløses (kun breve af 100 mg styrken)	Volumen af opløsningen (ml)	Volumen af opløsningen der skal administreres (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

*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 30 minutter til pulveropløsning.

Tabel 4: doseringstabel for 20 mg/kg dagligt til børn, der vejer op til 20 kg

Vægt (kg)	Samlet dosis (mg/dag)	Antal breve, der skal opløses (kun breve af 100 mg styrken)	Volumen af opløsningen (ml)	Volumen af opløsningen der skal administreres (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

*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 30 minutter til pulveropløsning.

Stemplet skal fjernes fra sprøjtecylinderen på den orale sprøjte ved rengøring. Begge den orale sprøjtes dele og bægret bør vaskes med varmt vand og lufttørres. Når den orale sprøjte er tør, skal stemplet igen på plads i sprøjtecylinderen. Den orale sprøjte og bægret skal opbevares indtil næste anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Indtagelse af diæt

Patienter, der er i behandling med sapropterindihydrochlorid skal fortsætte deres diæt behandling med reduceret fenylalanin indtag og gennemgå regelmæssige kliniske vurderinger (i form af monitorering af fenylalanin- og tyrosinniveau i blodet, kostindtag og psykomotorisk udvikling).

Lave niveauer af fenylalanin og tyrosin i blodet

Vedholdende eller tilbagevendende dysfunktion af fenylalanin-tyrosin-dihydroxy-L-fenylalanin (DOPA) metabolismen kan medføre utilstrækkelig protein- og neurotransmittersyntese. Langvarig eksponering for lave fenylalanin- og tyrosinniveauer i blodet i barndommen er associeret med nedsat udvikling af nervesystemet. Under behandling med sapropterindihydrochlorid er det derfor nødvendigt med en tæt kontrol af fenylalanin- samt det generelle proteinindtag via kosten for at sikre tilstrækkelig kontrol af fenylalanin- og tyrosinniveauet i blodet samt af ernæringsbalancen.

Helbredsændringer

Det anbefales, at patienten konsulterer en læge under sygdom, da fenylalaninniveauet i blodet kan øges.

Krampesygdomme

Der bør udvises forsigtighed, når sapropterindihydrochlorid ordineres til patienter i behandling med levodopa. Der er observeret tilfælde af kramper, forværring af kramper, øget ophidselse og irritabilitet ved samtidig administration af levodopa og sapropterin hos patienter med BH4-mangel (se pkt. 4.5).

Seponering af behandling

Rebound-effekt (defineret som øgning af fenylalaninniveauet i blodet til et niveau højere end det, der blev observeret forud for behandlingsstart) kan opstå ved seponering.

Kaliumindhold

Sapropterin Dipharma 100 mg pulver til oral opløsning

Dette lægemiddel indeholder 0,3 mmol (eller 11,7 mg) kalium pr. brev. Hvis du har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

Sapropterin Dipharma 500 mg pulver til oral opløsning

Dette lægemiddel indeholder 1,6 mmol (eller 62,6 mg) kalium pr. brev. Hvis du har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Til trods for at samtidig administration af dihydrofolatreduktaseinhibitorer (f.eks. methotrexat, trimethoprim) ikke er undersøgt, er det muligt, at sådanne lægemidler kan interferere med metabolismen af BH4. Forsigtighed anbefales, hvis sådanne lægemidler anvendes under sapropterindihydrochlorid -behandling.

BH4 er en cofaktor for nitrogenoxidsyntase. Der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig behandling med sapropterindihydrochlorid og lægemidler, der kan medføre vasodilatation (inklusive lægemidler der appliceres topikalt) via nitrogenoxids (NO) metabolisme eller virkning. Dette inkluderer også klassiske NO-donorer (f.eks. glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin), phosphodiesterase type-5 (PDE-5)-inhibitorer og minoxidil.

Sapropterindihydrochlorid bør anvendes med forsigtighed hos patienter i samtidig behandling med levodopa. Der er observeret tilfælde af kramper, forværring af kramper og øget ophidselse og irritabilitet ved samtidig behandling med levodopa og sapropterin hos patienter med BH4-mangel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af sapropterindihydrochlorid til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling.

Tilgængelige data vedrørende den maternelle og/eller embryoføtale risiko forbundet med sygdommen fra *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study* fra et begrænset antal graviditeter og levendefødsler (mellem 300-1.000) hos kvinder med PKU viste, at ukontrollerede fenylalaninniveauer over 600 µmol/l er forbundet med en meget stor incidens af neurologiske anomalier, hjerte- og vækstanomalier samt ansigtsdysmorfier.

Det maternelle fenylalaninniveau i blodet skal derfor holdes under tæt kontrol før og under graviditet. Hvis det maternelle fenylalaninniveau ikke kontrolleres tæt før og under graviditet, kan det skade såvel den gravide som fosteret. For denne patientgruppe er førstevalgsbehandlingen forud for og under graviditet diætbehandling med reduktion af fenylalaninindtagelsen under vejledning fra en læge.

Brug af sapropterindihydrochlorid bør kun overvejes, når streng diæt ikke kan reducere blodfenylalaninniveauet tilstrækkeligt. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til gravide.

Amning

Det er ukendt, om sapropterin eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Sapropterindihydrochlorid må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der blev ikke observeret nogen virkning af sapropterin på mandlig eller kvindelig fertilitet i prækliniske studier.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sapropterin Dipharma påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Ca. 35 % af de 579 patienter i alderen 4 år og derover, som blev behandlet med sapropterindihydrochlorid (5-20 mg/kg/dag) i de kliniske forsøg med sapropterin, oplevede bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger var hovedpine og rinoré.

I et andet klinisk studie oplevede ca. 30 % af 27 børn under 4 år i behandling med sapropterindihydrochlorid (10 eller 20 mg/kg/dag) bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger er ”nedsat aminosyreniveau” (hypofenylalaninæmi), opkastning og rhinitis.

Tabel over bivirkninger

I de pivotale kliniske forsøg med sapropterin og ud fra erfaringerne efter markedsføringen blev nedenstående bivirkninger identificeret.

De følgende definitioner gælder for den terminologi over hyppighed, der anvendes herefter: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

I hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne listet efter faldende alvorlighed.

Immunsystemet

Ikke kendt: Overfølsomhedsreaktioner (herunder alvorlige allergiske reaktioner) og udslæt

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Hypofenylalaninæmi

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget almindelig: Rinoré

Almindelig: Faryngolaryngealsmerte, nasal kongestion, hoste

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Diarré, emesis, abdominalsmerter, dyspepsi, kvalme

Ikke kendt: Gastritis, øsofagitis

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn svarer stort set til bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hovedpine og svimmelhed er indberettet efter administration af sapropterindihydrochlorid over den anbefalede maksimum dosering på 20 mg/kg/dag. Behandling af overdosering bør rettes mod symptomerne. Der blev observeret en forkortelse af QT-intervallet (-8,32 msek.) i en undersøgelse med en enkelt supra-terapeutisk dosis på 100 mg/kg (5 gange den maksimale, anbefalede dosis). Dette skal tages i betragtning ved administration af patienter, som har et allerede eksisterende forkortet QT-interval (f.eks. patienter med familiært kort QT-syndrom).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, diverse midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, ATC-kode: A16AX07

Virkningsmekanisme

Hyperfenylalaninæmi (HPA) diagnosticeres ved en abnorm forhøjelse af fenylalaninniveauet i blodet. Sygdommen er almindeligvis forårsaget af autosomale recessive mutationer i fenylalanin hydroxylase enzymet (fenylalaninketonuri, PKU) eller i de enzymer, som er involveret i biosyntesen eller regeneration af 6R-tetrahydrobiopterin (6R-BH₄, BH₄-mangel). BH₄-mangel er en gruppe sygdomme der skyldes mutationer eller deletioner i de gener, der koder for et af de 5 enzymer, som er involveret i biosyntesen eller regenerationen af BH₄. I begge tilfælde bliver fenylalanin ikke tilstrækkeligt omdannet til aminosyren tyrosin, hvilket fører til øget niveau af fenylalanin i blodet.

Sapropterin er en syntetisk udgave af det naturligt forekommende 6R-BH₄, som er en cofaktor for fenylalanin-, tyrosin- og tryptophan hydroxylase.

Rationalet for behandling med sapropterindihydrochlorid hos patienter med PKU, der responderer på BH₄-behandling, er at øge aktiviteten af den defekte fenylalaninhydroxylase. Der ved øges eller genoprettes den oxidative fenylalaninmetabolisme til et niveau, der er tilstrækkeligt til at reducere eller vedholde fenylalaninniveauet i blodet, forebygge eller mindske yderligere fenylalaninophobning samt øge tolerancen over for indtaget af fenylalanin via kosten. Rationalet for behandling med sapropterindihydrochlorid hos patienter med BH₄-mangel er at erstatte det manglende BH₄, hvor ved aktiviteten af fenylalanin hydroxylase genoprettes.

Klinisk virkning

Fase III i det kliniske udviklingsprogram for sapropterin omfattede 2 randomiserede, placebokontrollerede forsøg med PKU-patienter. Disse forsøg viste, at sapropterin effektivt reducerede fenylalaninniveauet i blodet og øgede tolerancen over for indtaget af fenylalanin i kosten.

Behandling med sapropterindihydrochlorid 10 mg/kg dag reducerede fenylalaninniveauet i blodet signifikant sammenlignet med placebo i 88 patienter med dårligt kontrolleret PKU og forhøjet fenylalaninniveau i blodet ved screening. Baseline-fenylalaninniveauet i blodet i den sapropterin-behandlede gruppe og i placebogruppen var sammenlignelig med en middel $\pm$ SD baseline-værdi på henholdsvis 843 ± 300 μ mol/l og 888 ± 323 μ mol/l. Middel $\pm$ SD-reduktionen fra baseline var 236 ± 257 μ mol/l i gruppen behandlet med sapropterin (n = 41) sammenholdt med en øgning på $2,9 \pm 240$ μ mol/l i placebogruppen (n = 47) (p < 0,001). For patienter med baseline fenylalaninniveau i blodet ≥ 600 μ mol/l blev niveauet efter endt 6 ugers forsøg reduceret til < 600 μ mol/l hos 41,9 % (13/31) af de sapropterin behandlede og hos 13,2 % (5/38) af de placebobehandlede (p = 0,012). I et separat 10 ugers, placebokontrolleret forsøg blev 45 PKU-patienter, behandlet med fast fenylalaninbegrænset diæt (fenylalanin i blodet ≤ 480 μ mol/l ved forsøgsstart), randomiseret i forholdet 3:1 til behandling med sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg daglig (n = 33) og placebo (n = 12). Efter 3 ugers behandling med sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg daglig var fenylalaninniveauerne i blodet reduceret signifikant; den gennemsnitlige reduktion i baseline niveauet ($\pm$ SD) var 149 ± 134 μ mol/l (p < 0,001). Efter 3 ugers behandling fortsatte patienterne i sapropterindihydrochlorid- og placebogruppen deres fenylalaninbegrænsede diæt, samtidig med at fenylalaninindtaget via kosten enten blev øget eller mindsket ved hjælp af standardiseret fenylalanintilskud. Formålet var at fastholde et fenylalaninniveau i blodet < 360 μ mol/l. Der var en signifikant forskel i tolerancen over for fenylalaninindtaget via kosten i gruppen behandlet med sapropterindihydrochlorid sammenlignet med placebogruppen. Den daglige gennemsnitlige ($\pm$ SD) tolerable forøgelse i fenylalaninindtaget via kosten var $17,5 \pm 13,3$ mg/kg i gruppen, behandlet med sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg daglig, sammenlignet med $3,3 \pm 5,3$ mg/kg for placebogruppen (p = 0,006). I gruppen behandlet med sapropterin var det gennemsnitlige ($\pm$ SD) maksimalt tolererede fenylalaninindtag via kosten $38,4 \pm 21,6$ mg/kg daglig under behandling med

sapropterindihydrochlorid sammenlignet med $15,7 \pm 7,2$ mg/kg daglig før behandlingsstart.

Pædiatrisk population

Sapropterins sikkerhed, virkning og populationsfarmakokinetik hos pædiatriske patienter i alderen < 7 år blev undersøgt i to åbne studier

Det første studie var et åbent, randomiseret kontrolleret multicenterstudie hos børn < 4 år med en bekræftet PKU-diagnose.

56 pædiatriske patienter med PKU < 4 år blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten 10 mg/kg/dag sapropterin sammen med en fenylalaninbegrænset diæt (n = 27) eller en fenylalaninbegrænset diæt alene (n = 29) i løbet af en 26-ugers studieperiode.

Hensigten var, at alle patienter opretholdt fenylalaninniveauer i blodet inden for et interval på 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (defineret som ≥ 120 til < 360 $\mu\text{mol/l}$) via en overvåget diætindtagelse i løbet af den 26-ugers studieperiode. Hvis en patients tolererede fenylalaninindtagelse efter ca. 4 uger ikke var øget med > 20 % *versus* baseline, blev sapropterin-dosis øget til 20 mg/kg/dag i et enkelt trin.

Resultaterne af dette studie viste, at en daglig dosering på 10 eller 20 mg/kg/dag sapropterin sammen med en fenylalaninbegrænset diæt førte til statistisk signifikante forbedringer i tolereret fenylalaninindtagelse via kosten sammenlignet med reduceret fenylalaninindtagelse via kosten alene med opretholdt fenylalaninniveau i blodet i målområdet (≥ 120 til < 360 $\mu\text{mol/l}$). Den justerede gennemsnitlige tolererede fenylalaninindtagelse via kosten i gruppen, der fik sapropterin sammen med en fenylalaninbegrænset diæt, var 80,6 mg/kg/dag og var statistisk signifikant højere ($p < 0,001$) end den justerede gennemsnitlige tolererede fenylalaninindtagelse via kosten i gruppen, der udelukkende fik fenylalaninbegrænset diæt (50,1 mg/kg/dag). I det kliniske forsøgs forlængelsesperiode opretholdt patienterne den tolererede fenylalaninindtagelse via kosten, mens de fik behandling med sapropterin sammen med en fenylalaninbegrænset diæt, og udviste dermed en vedvarende fordel over 3,5 år.

Det andet studie var et ikke-kontrolleret, åbent multicenterstudie, der evaluerede sikkerhed og virkning af sapropterin 20 mg/kg/dag på bevarelse af den neurokognitive funktion, sammen med en fenylalaninbegrænset diæt hos børn med PKU, som var under 7 år gamle ved indtræden i studiet.

Del 1 af studiet (4 uger) vurderede patienternes reaktion på sapropterin; Del 2 af studiet (op til 7 års opfølgning) evaluerede den neurokognitive funktion med alderssvarende metoder og monitorerede den langsigtede sikkerhed hos patienter, der reagerede på sapropterin. Patienter med eksisterende nedsat neurokognitiv funktion (IQ < 80) blev udelukket fra studiet. 93 patienter deltog i Del 1, og 65 patienter deltog i Del 2, hvoraf 49 (75 %) patienter fuldførte studiet, og 27 (42 %) patienter leverede Full Scale IQ (FSIQ)-data ved år 7.

Gennemsnitlige indekser for diætkontrol blev opretholdt mellem 133 $\mu\text{mol/l}$ og 375 $\mu\text{mol/l}$ fenylalanin i blodet for alle aldersgrupper på alle tidspunkter. Ved baseline var gennemsnitlig Bayley-III-score (102, SD= 9,1, n = 27), WPPSI-III-score (101, SD= 11, n = 34) og WISC-IV-score (113, SD= 9,8, n = 4) inden for det gennemsnitlige interval for den normative population.

Blandt 62 patienter med mindst to FSIQ-vurderinger var den 95 % nedre grænse for konfidensintervallet for den gennemsnitlige ændring i løbet af en 2-årig periode -1,6 points, som ligger inden for den klinisk forventede variation på ± 5 points. Der blev ikke identificeret yderligere bivirkninger ved langtidsbehandling med Sapropterin hos børn under 7 år.

Få studier er udført med patienter under 4 år med BH4-mangel med anvendelse af en anden sapropterinformulering med samme aktive substans eller med et andet, ikke-godkendt BH4-produkt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Sapropterin absorberes efter oral administration af den opløste tablet, og maksimal blodkoncentration (C_{max}) opnås 3 til 4 timer efter dosering under faste. Hastighed og omfang af absorptionen af

sapropterin er afhængig af fødeindtaget. Absorptionen af sapropterin er større efter et fedt- og kalorierigt måltid sammenlignet med faste, hvilket gennemsnitligt resulterer i 40-85 % større maksimale blodkoncentrationer, opnået 4 til 5 timer efter indgift.

Den absolutte biotilgængelighed eller den humane biotilgængelighed efter oral administration er ukendt.

Fordeling

I prækliniske forsøg blev sapropterin først og fremmest fordelt i nyrer, binyrer og lever vurderet ud fra niveauerne af de totale og reducerede biopterinkoncentrationer. Efter intravenøs indgift af radioaktivt mærket sapropterin i rotter kunne radioaktivitet spores i fostrene. Udskillelsen af total biopterin i mælk sås hos rotter efter intravenøs indgift. Der sås ingen øgning af total biopterinkoncentrationer hverken i fostre eller i mælk hos rotter efter peroral indgift af 10 mg/kg sapropterindihydrochlorid.

Biotransformation

Sapropterindihydrochlorid metaboliseres hovedsageligt i leveren til dihydrobiopterin og biopterin. Da sapropterindihydrochlorid er en syntetisk version af det naturligt forekommende 6R-BH₄, må det rimeligvis kunne antages at metaboliseres på samme vis, inklusive 6R-BH₄-regeneration.

Elimination

Efter intravenøs indgift i rotter af sapropterindihydrochlorid sker udskillelsen overvejende i urinen. Efter peroral indgift sker udskillelsen overvejende i fæces, mens en mindre del udskilles i urinen.

Populationsfarmakokinetik

En populationsfarmakokinetisk analyse af sapropterin, der omfattede patienter fra fødsel til 49 år, viste, at kropsvægten er den eneste kovariat, der i væsentlig grad påvirker clearance og fordelingsvolumen.

Lægemiddelinteraktioner

In vitro-studier

In vitro hæmmer sapropterin ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5 og inducerer ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5.

På baggrund af et *in vitro*-studie er der potentiale for, at sapropterindihydrochlorid hæmmer p-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP) i tarmen ved terapeutiske doser. Der er brug for en højere intestinal koncentration af sapropterin for at hæmme BCRP end P-gp, da hæmningsevnen i tarmen for BCRP (IC₅₀= 267 µM) er lavere end P-gp (IC₅₀= 158 µM).

In vivo-studier

Administration af en enkelt dosis sapropterin i maksimal terapeutisk dosis på 20 mg/kg til raske forsøgspersoner havde ingen indvirkning på farmakokinetikken af en enkelt dosis digoxin (P-gp-substrat), som blev administreret samtidig. På baggrund af *in vitro*- og *in vivo*-resultaterne er det usandsynligt, at samtidig administration af sapropterin vil øge systemisk eksponering for lægemidler, der er substrater for BCRP.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi (CNS, respiratorisk, kardiovaskulær, genitourinær) og reproduktionstoksicitet.

Hos rotter blev der mikroskopisk observeret en øget incidens af ændret nyremorfologi (samlerør basofili) efter kronisk peroral administration af sapropterindihydrochlorid i doser svarende til eller lidt over den anbefalede humandosering.

Sapropterin fandtes svagt mutagent i bakterieceller og en øget kromosomafvigelse sås i lunge- og ovarieceller hos Chinese hamster. Sapropterin viste sig imidlertid hverken genotoksisk i *in vitro* test med humane lymfocytter eller i *in vivo* musemikronukleus test.

Det blev ikke observeret tumorigenisk aktivitet i mus i et carcinogenisk forsøg med en peroral dosis på op til 250 mg/kg/dag (12,5 til 50 gange det terapeutiske dosisinterval hos mennesker).

Emesis er set såvel i sikkerhedsfarmakologien som i toksicitetsforsøg med gentagne doser. Emesis menes at relatere sig til sapropterinopløsningens pH.

Der er ikke sikker evidens for teratogen aktivitet hos hverken mus eller kaniner ved doser på ca. 3 gange og ca. 10 gange den anbefalede humane dosis på 20 mg/kg/dag baseret på kropsoverfladeareal.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)
Kaliumcitrat (E332)
Sukralose (E955)
Ascorbinsyre (E300)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette medicinalprodukt kræver ikke specielle opbevaringsforhold.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Brev af polyetylentereftalat, aluminium, polyetylenlaminat, varmemeforseglet på alle fire sider. Et indhak i brevet hjørne gør det lettere at åbne brevet.

Hver karton indeholder 30 breve.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Forberedelse og håndtering

Sapropterin Dipharma pulver til oral opløsning skal kommes i vand eller æblejuice og omrøres, indtil det er opløst. Pulveret til oral opløsning kan også blandes i en lille mængde blød mad (f.eks. æblemos

eller budding). Når Sapropterin Dipharma pulveret til oral opløsning er opløst i vand, antager opløsningen en klar, farveløs til gullig nuance. Præparatet skal indgives inden for 30 minutter. Se brugsanvisningen i pkt. 4.2.

Administration via en enteral ernæringssonde

Den ordinerede dosis Sapropterin Dipharma pulver til oral opløsning, opløst i vand, kan administreres via en enteral ernæringssonde ≥ 4 Fr (fransk kateterskala). I tilfælde af indgivelse ved hjælp af en enteral ernæringssonde skal en passende kommercielt tilgængelig sonde vælges af sundhedspersonalet. Nasogastriske ernæringssonder fremstillet af polyvinylchlorid (PVC) og polyuretan (PUR) og PEG-sonder fremstillet af silikone er dokumenteret kompatible med den orale opløsning. Den sondestørrelse, der anses for at være passende til den tilsigtede brug og aldersgruppe, er 4 til 18 Fr, dvs. små til mellemstore sonder til ernæring af pædiatriske patienter og voksne. Følg producentens anvisninger for ernæringssonden for at administrere lægemidlet. For at sikre en passende dosering skal den enterale ernæringssonde skylles med vand efter indgivelse af den orale opløsning. Den anbefalede størrelse på sonden til enteral ernæring og anbefalet skyllevolumen for at opnå en fuld dosis fremgår af nedenstående tabel.

Tabel 5: Anbefalet størrelse på enteral ernæringssonde og anbefalet skyllevolumen

Anbefalet sondestørrelse (diameter)	Anbefalet skyllevolumen (baseret på en sonde med en længde på)
4 Fr	1 ml (50 cm)
8 Fr	10 ml (125 cm)
10 Fr	15 ml (100 cm)
18 Fr	40 ml (125 cm)

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16/02/2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte markedsføringstilladelse, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON og ETIKET PÅ TABLETBEHOLDEREN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sapropterin Dipharma 100 mg opløselige tabletter

sapropterin dihydrochloride

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg sapropterindihydrochlorid, svarende til 77 mg sapropterin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

opløselig tablet

30 opløselige tabletter

120 opløselige tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold tabletbeholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

[Kun pakke]
Sapropterin Dipharma 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

[Kun pakke]
Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

[Kun pakke]
PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAG**KARTON 100 mg pulver til oral opløsning****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sapropterin Dipharma 100 mg pulver til oral opløsning

sapropterin dihydrochloride

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 100 mg sapropterindihydrochlorid svarende til 77 mg sapropterin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også kalium. Se indlægssedlen for flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver til oral opløsning

30 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Engangsbreve.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1620/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sapropterin Dipharma 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BREV 100 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sapropterin Dipharma 100 mg pulver til oral opløsning

sapropterin dihydrochloride

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Oral anvendelse

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAG**KARTON 500 mg pulver til oral opløsning****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sapropterin Dipharma 500 mg pulver til oral opløsning

sapropterin dihydrochloride

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 500 mg sapropterin dihydrochloride svarende til 384 mg sapropterin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også kalium. Se indlægssedlen for flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver til oral opløsning

30 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Engangsbreve.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1620/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sapropterin Dipharma 500 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BREV 500 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sapropterin Dipharma 500 mg pulver til oral opløsning

sapropterin dihydrochloride

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Sapropterin Dipharma 100 mg opløselige tabletter Sapropterindihydrochlorid (sapropterin dihydrochloride)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sapropterin Dipharma
3. Sådan skal du tage Sapropterin Dipharma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af Sapropterin Dipharma
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Sapropterin Dipharma indeholder det aktive stof sapropterin, som er en kunstig kopi af et af kroppens egne stoffer, som kaldes tetrahydrobiopterin (BH4). BH4 er nødvendigt, for at kroppen kan udnytte en aminosyre kaldet fenylalanin til at omdanne dette stof til en anden aminosyre kaldet tyrosin.

Sapropterin Dipharma anvendes til at behandle hyperfenylalaninæmi (HPA) eller fenylketonuri (PKU) hos patienter i alle aldre. HPA og PKU skyldes et unormalt højt indhold af fenylalanin i blodet, hvilket kan være skadeligt. Sapropterin Dipharma nedsætter indholdet hos de patienter, som reagerer på BH4, og medvirker til, at patienterne bedre kan tåle den fenylalanin, som findes i føden.

Denne medicin anvendes også til at behandle en nedarvet sygdom hos patienter i alle aldre, der kaldes BH4-mangel, hvor kroppen ikke selv kan danne tilstrækkeligt med BH4. På grund af for lavt BH4-indhold bliver blodets indhold af fenylalanin ikke udnyttet tilstrækkeligt, hvorfor det øges, hvilket kan være skadeligt. Ved at erstatte det BH4, som kroppen ikke selv kan danne, mindsker Sapropterin Dipharma det skadelige overskud af fenylalanin i blodet og øger den fenylalanin i kosten, som patienterne kan tåle.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sapropterin Dipharma

Tag ikke Sapropterin Dipharma

- Hvis du er allergisk over for sapropterin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Sapropterin Dipharma, især:

- Hvis du er 65 år eller derover
- Hvis du har problemer med dine nyrer eller din lever
- Hvis du er syg. Lægekonsultation under sygdom er anbefalet, da fenylalanin i blodet kan øges.
- Hvis du er tilbøjelig til at få kramper

Når du er i behandling med Sapropterin Dipharma, vil din læge teste dit blod for indhold af

fenylalanin samt af tyrosin og vil måske ændre på doseringen af Sapropterin Dipharma eller ændre din diæt, hvis det er nødvendigt.

Du skal altid fortsætte din diæt, som lægen har anvist. Du må ikke ændre din diæt uden at have talt med din læge. Selv om du tager Sapropterin Dipharma, kan du udvikle alvorlige neurologiske problemer, hvis fenylyalaninniveauet i blodet ikke er velkontrolleret. Din læge bør fortsætte med at overvåge fenylyalanin i blodet hyppigt under din behandling med Sapropterin Dipharma **for at sikre, at fenylyalanin i blodet ikke er for højt eller for lavt.**

Brug af anden medicin sammen med Sapropterin Dipharma

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Du bør især tale med din læge, hvis du bruger:

- Levodopa (anvendes mod Parkinsons sygdom)
- Lægemedler til behandling af kræft (f.eks. methotrexat)
- Lægemedler til behandling af bakterieinfektioner (f.eks. trimethoprim)
- Lægemedler, som udvider blodkarrene (såsom glyceryltrinitrat, isosorbiddinitrat, natriumnitroprussid, molsidomin, minoxidil).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Din læge vil rådgive dig om, hvordan du kan styre fenylyalaninniveauet hvis du er gravid. Hvis det ikke er nøje under kontrol før og når du bliver gravid, kan det være skadeligt for dig og dit barn. Din læge vil overvåge begrænsningen af indholdet af fenylyalanin i kosten før og under graviditet.

Hvis den begrænsede kost ikke nedsætter fenylyalanin i blodet tilstrækkeligt, vil din læge overveje, om du kan tage denne medicin.

Du bør ikke tage dette lægemiddel, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at Sapropterin påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Sapropterin Dipharma indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, det vil sige, at det i det væsentlige er natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Sapropterin Dipharma

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dosering ved PKU

Den anbefalede startdosis af Sapropterin til patienter med PKU er 10 mg pr. kilo kropsvægt. Indtag Sapropterin Dipharma sammen med et måltid for at øge optagelsen og på samme tidspunkt hver dag, gerne om morgenen.

Din læge kan justere din dosis til mellem 5 og 20 mg pr. kilo afhængigt af din tilstand.

Dosering ved BH4-mangel

Den anbefalede startdosis af Sapropterin Dipharma til patienter, der lider af BH4-mangel, er 2 til 5 mg pr. kilo kropsvægt. Indtag Sapropterin Dipharma sammen med et måltid for at øge optagelsen. Del den samlede daglige dosis i 2 eller 3 doser, der skal administreres i løbet af dagen. Din læge kan justere din dosering op til 20 mg pr. kilo afhængigt af din tilstand.

Tabellen nedenfor viser eksempler på, hvordan passende doser kan udregnes

Kropsvægt (kg)	Antal 100 mg tabletter (dosis 10 mg/kg)	Antal 100 mg tabletter (dosis 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Administration

For PKU-patienter skal den samlede daglige dosis tages én gang om dagen på samme tidspunkt hver dag, gerne om morgenen.

For patienter med BH4-mangel deles den samlede daglige dosis i 2 eller 3 doser i løbet af dagen.

Brug til alle patienter

Kom det ordinerede antal tabletter i et glas eller en kop med vand eller æblejuice nøjagtigt som beskrevet nedenfor og rør rundt, indtil de er opløst.

Det kan tage et par minutter, før tabletterne er opløst. Du kan knuse tabletterne for at opløse dem hurtigere. Der vil kunne ses små partikler i opløsningen, men disse vil ikke påvirke lægemidlets effekt. Drik den tilberedte Sapropterin Dipharma-opløsning sammen med et måltid inden for 15 til 20 minutter efter, at opløsningen er blevet tilberedt.

Sapropterin Dipharma opløselige tabletter kan også knuses og derefter blandes i en lille mængde blød mad, f.eks. æblemos eller budding.

Om nødvendigt kan Sapropterin Dipharma opløselige tabletter administreres via enteral ernæringssonde. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken om, hvordan du gør.

Brug til patienter med en kropsvægt på over 20 kg

Hæld tabletterne i et glas eller i en kop (60 til 240 ml) med vand eller æblejuice og rør rundt, indtil de er opløst. De opløselige tabletter kan også udrøres i en lille mængde blød mad.

Brug til børn med en kropsvægt på op til 20 kg

Dosis afhænger af legemsvægten. Den vil ændre sig i takt med, at dit barn vokser. Din læge vil tale med dig om:

- det antal Sapropterin Dipharma-tabletter, der er nødvendigt til en dosis
- mængden af vand eller æblejuice, der er nødvendig for at blande en dosis Sapropterin Dipharma
- den mængde opløsning, du skal bruge for at give dit barn den ordinerede dosis.

Dit barn skal drikke opløsningen sammen med et måltid.

Giv dit barn den ordinerede mængde opløsning inden for 15 til 20 minutter efter tilberedningen. Hvis du ikke er i stand til at give dit barn dosen inden for 15 til 20 minutter efter, at du har opløst tabletterne, skal du tilberede en ny opløsning, da den ubrugte opløsning ikke må bruges efter 20 minutter. Ved doser på 100 mg og multipla af 100 mg kan de opløselige tabletter også blandes i en lille mængde blød mad, f.eks. æblemos eller budding.

Nødvendigt udstyr til at tilberede og give dit barn Sapropterin Dipharma-dosen.

- Antallet af Sapropterin Dipharma-tabletter, der er nødvendigt til en dosis
- Et medicinbæger med målemarkeringer ved 20, 40, 60 og 80 ml
- Et glas eller en kop
- En lille ske eller andet rent bestik til omrøring
- En oral sprøjte (inddelt for hver ml) (10 ml sprøjte til administration af voluminer på under eller lig med 10 ml eller 20 ml sprøjte til administration af voluminer på over 10 ml)

Bed lægen om et medicinbæger til at opløse tabletterne og den orale doseringssprøjte på 10 ml eller 20 ml, hvis du ikke har disse remedier.

Sådan klargør og indtager du din dosis trin for trin:

- Kom det ordinerede antal tabletter i medicinbægret. Hæld vandet eller æblejuicen op i medicinbægret, som din læge har anvist (din læge kan f.eks. have fortalt dig, at du skal bruge 20 ml for at opløse en Sapropterin Dipharma-tablet). Sørg for at kontrollere, at væskemængden er i overensstemmelse med din læges anvisning. Omrør med en lille ske eller andet rent bestik, indtil tabletterne er opløst.
- Hvis din læge har fortalt dig, at du kun skal give barnet en del af opløsningen, skal du stikke spidsen af den orale sprøjte ned i medicinbægret og langsomt trække stemplet tilbage for at trække den mængde op, som lægen har anvist.
- Overfør opløsningen til et glas eller en kop ved at trykke stemplet langsomt ned, indtil hele opløsningen i den orale sprøjte er overført (hvis din læge f.eks. har fortalt dig, at du skal opløse to Sapropterin Dipharma-tabletter i 40 ml vand eller æblejuice og administrere 30 ml til dit barn, skal du bruge den orale sprøjte på 20 ml til at trække 30 ml (f.eks. 20 ml + 10 ml) af opløsningen op og overføre den til et glas eller en kop). Anvend en 10 ml oral sprøjte til administration af voluminer under eller lig med 10 ml og en 20 ml oral sprøjte til administration af voluminer over 10 ml.
- Hvis dit barn er for lille til at drikke fra et glas eller en kop, kan du give opløsningen ved hjælp af den orale sprøjte. Træk det ordinerede volumen op fra opløsningen, der blev tilberedt i medicinbægret, og anbring spidsen af den orale sprøjte i barnets mund. Ret spidsen af den orale sprøjte mod den ene kind. Tryk langsomt stemplet ned, lidt af gangen, indtil hele opløsningen i den orale sprøjte er givet.
- Bortskaf den resterende opløsning. Fjern stemplet fra cylinderen på den orale sprøjte. Vask de 2 dele af den orale sprøjte og medicinbægret med varmt vand og lad det lufttørre. Når den orale sprøjte er tør, sættes stemplet igen på plads i sprøjtecylinderen. Opbevar den orale sprøjte og medicinbæger til den næste anvendelse.

Hvis du har taget for meget Sapropterin Dipharma

Hvis du har taget for meget Sapropterin Dipharma, kan du få bivirkninger i form af hovedpine og svimmelhed. Henvend dig straks til din læge eller til et apotek hvis du har taget for meget Sapropterin Dipharma.

Hvis du har glemt at tage Sapropterin Dipharma

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du holder op med at tage Sapropterin Dipharma

Du må ikke holde op med at tage Sapropterin Dipharma uden at have talt med din læge, da indholdet af fenylalanin i dit blod kan stige.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Få tilfælde af overfølsomhedsreaktioner (som f.eks. hududslæt og alvorlige reaktioner) er rapporteret. Hyppigheden af disse kendes ikke (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Hvis du får røde, kløende, hævede hudområder (nældefeber), løbenæse, hurtig eller uregelmæssig puls, hævelse af tunge eller svælg, nysen, hvæsende åndedræt, alvorligt vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed, kan det skyldes en allergisk reaktion på lægemidlet. Hvis du bemærker disse symptomer, skal du straks kontakte lægen.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
Hovedpine og løbenæse.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
Ondt i halsen, tilstoppet næse, hoste, diarré, opkastning, mavesmerter, for lavt indhold af fenyylalanin i blodprøver, fordøjelsesbesvær og kvalme (se punkt 2: “Advarsler og forsigtighedsregler”).

Ikke kendte bivirkninger (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Gastritis (betændelse i mavens slimhinde), øsofagitis (betændelse i spiserørets slimhinde).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af Sapropterin Dipharma

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ikke specielle opbevaringsbetingelser.
Hold tabletbeholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakkens indhold og yderligere oplysninger

Sapropterin Dipharma indeholder:

- Aktivt stof: Sapropterindihydrochlorid. Hver tablet indeholder 100 mg sapropterindihydrochlorid, svarende til 77 mg sapropterin.
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol (E421), crospovidone type A, copovidone K 28, ascorbinsyre (E300), natriumstearylfulmarat, riboflavin (E101), vandfri kolloid silica (E551). Se afsnit 2. “Sapropterin Dipharma indeholder natrium.”

Sådan ser Sapropterin Dipharma ud og pakkens indhold

Sapropterin Dipharma 100 mg opløselige tabletter er offwhite til lysegul, ca. 10 mm x 3,65 mm rund tablet præget med ”11” på en af siderne og en midterlinje på den anden.
Formålet med delekærven er ikke at kunne brække tabletten over.

De fås i flasker med børnesikret skruelåg der indeholder tørremiddel (silica).
Pakker med 30 og 120 opløselige tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Depo-Pack S.r.l.
Vio Giovanni Morandi 28
21047 Saronno (VA)
Italien

eller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Sapropterin Dipharma 100 mg pulver til oral opløsning Sapropterin Dipharma 500 mg pulver til oral opløsning Sapropterindihydrochlorid (sapropterin dihydrochloride)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sapropterin Dipharma
3. Sådan skal du tage Sapropterin Dipharma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af Sapropterin Dipharma
6. Pakkens indhold og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Sapropterin Dipharma indeholder det aktive stof sapropterin, som er en kunstig kopi af et af kroppens egne stoffer, som kaldes tetrahydrobiopterin (BH4). BH4 er nødvendigt, for at kroppen kan udnytte en aminosyre kaldet fenyylalanin til at omdanne dette stof til en anden aminosyre kaldet tyrosin.

Sapropterin Dipharma anvendes til at behandle hyperfenylalaninæmi (HPA) eller fenyylketonuri (PKU) hos patienter i alle aldre. HPA og PKU skyldes et unormalt højt indhold af fenyylalanin i blodet, hvilket kan være skadeligt. Sapropterin Dipharma nedsætter indholdet hos de patienter, som reagerer på BH4, og medvirker til, at patienterne bedre kan tåle den fenyylalanin, som findes i føden.

Denne medicin anvendes også til at behandle en nedarvet sygdom hos patienter i alle aldre, der kaldes BH4-mangel, hvor kroppen ikke selv kan danne tilstrækkeligt med BH4. På grund af for lavt BH4-indhold bliver blodets indhold af fenyylalanin ikke udnyttet tilstrækkeligt, hvorfor det øges, hvilket kan være skadeligt. Ved at erstatte det BH4, som kroppen ikke selv kan danne, mindsker Sapropterin Dipharma det skadelige overskud af fenyylalanin i blodet og øger den fenyylalanin i kosten, som patienterne kan tåle.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sapropterin Dipharma

Tag ikke Sapropterin Dipharma

- hvis du er allergisk over for sapropterin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Sapropterin Dipharma, især:

- Hvis du er 65 år eller derover
- Hvis du har problemer med dine nyrer eller din lever

- Hvis du er syg. Lægekonsultation under sygdom er anbefalet, da blodfenylalaninniveauet kan øges.
- Hvis du er tilbøjelig til at få kramper

Når du er i behandling med Sapropterin Dipharma, vil din læge teste dit blod for indhold af fenylalanin samt af tyrosin og vil måske ændre på doseringen af Sapropterin Dipharma eller ændre din diæt, hvis det er nødvendigt.

Du skal altid fortsætte din diæt, som lægen har anvist. Du må ikke ændre din diæt uden at have talt med din læge. Selv om du tager Sapropterin Dipharma, kan du udvikle alvorlige neurologiske problemer, hvis fenylalaninniveauet i blodet ikke er velkontrolleret. Din læge bør fortsætte med at overvåge fenylalaninniveauet i blodet hyppigt under din behandling med Sapropterin Dipharma **for at sikre, at fenylalaninniveauet i blodet ikke er for højt eller for lavt.**

Brug af anden medicin sammen med Sapropterin Dipharma

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Du bør især tale med din læge, hvis du bruger:

- Levodopa (anvendes mod Parkinsons sygdom)
- Lægemedler til behandling af kræft (f.eks. methotrexat)
- Lægemedler til behandling af bakterieinfektioner (f.eks. trimethoprim)
- Lægemedler, som udvider blodkarrene (såsom glyceryltrinitrat, isosorbiddinitrat, natriumnitroprussid, molsidomin, minoxidil).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Din læge vil rådgive dig om, hvordan du kan styre fenylalaninniveauet hvis du er gravid. Hvis det ikke er nøje under kontrol før og når du bliver gravid, kan det være skadeligt for dig og dit barn. Din læge vil overvåge begrænsningen af indholdet af fenylalanin i kosten før og under graviditet.

Hvis den begrænsede kost ikke nedsætter fenylalanin i blodet tilstrækkeligt, vil din læge overveje, om du kan tage denne medicin.

Du bør ikke tage dette lægemiddel, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at Sapropterin Dipharma påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Sapropterin Dipharma indeholder kalium

Sapropterin Dipharma 100 mg pulver til oral opløsning

Denne medicin indeholder 0,3 mmol (eller 11,7 mg) kalium pr. brev. Hvis du har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

Sapropterin Dipharma 500 mg pulver til oral opløsning

Denne medicin indeholder 1,6 mmol (eller 62,6 mg) kalium pr. brev. Hvis du har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

3. Sådan skal du tage Sapropterin Dipharma

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Sapropterin Dipharma 500 mg er til patienter over 25 kg kropsvægt.

Dosering ved PKU

Den anbefalede startdosis af Sapropterin Dipharma til patienter med PKU er 10 mg pr. kilo kropsvægt. Indtag Sapropterin Dipharma sammen med et måltid for at øge optagelsen og på samme tidspunkt hver dag, gerne om morgenen.

Din læge kan justere din dosis til mellem 5 og 20 mg pr. kilo afhængigt af din tilstand.

Dosering ved BH4-mangel

Den anbefalede startdosis af Sapropterin Dipharma til patienter, der lider af BH4-mangel, er 2 til 5 mg pr. kilo kropsvægt. Indtag Sapropterin Dipharma sammen med et måltid for at øge optagelsen. Del den samlede daglige dosis i 2 eller 3 doser, der skal administreres i løbet af dagen. Din læge kan justere din dosering op til 20 mg pr. kilo afhængigt af din tilstand.

Tabellen nedenfor viser eksempler på, hvordan passende doser kan udregnes

Kropsvægt (kg)	Antal 100 mg breve (dosis 10 mg/kg)	Antal 100 mg breve (dosis 20 mg/kg)	Antal 500 mg breve (dosis 10 mg/kg)	Antal 500 mg breve (dosis 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

Administrationsvej

For PKU-patienter skal den samlede daglige dosis tages én gang om dagen på samme tidspunkt hver dag, gerne om morgenen.

For patienter med BH4-mangel deles den samlede daglige dosis i 2 eller 3 doser i løbet af dagen.

Brug til patienter med en kropsvægt på over 20 kg

Du skal være helt sikker på, hvor meget Sapropterin Dipharma pulver din læge har ordineret.

Sapropterin Dipharma 100 mg til oral opløsning.

For højere dosis kan din læge også have ordineret Sapropterin Dipharma 500 mg pulver til oral opløsning.

Sapropterin Dipharma 500 mg pulver til oral opløsning.

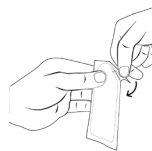
Til anden dosis kan din læge også have ordineret Sapropterin Dipharma 100 mg pulver til oral opløsning.

Du skal være helt sikker på hvorvidt du skal bruge Sapropterin Dipharma 100 mg eller 500 mg pulver til oral opløsning eller begge medikamenter til at forberede din dosis.

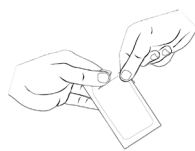
Du skal først åbne brevet/brevene, når du er klar til at blande opløsningen.

Sådan klargør du brevet/brevene

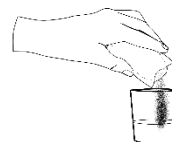
- Åbn brevet/brevene med Sapropterin Dipharm pulver til oral opløsning ved at folde (1) den stiplede linje i brevetts øverste hjørne og herefter rive (2) eller klippe den over.
- Tøm brevetts/brevenes indhold (3) i et glas med 60 ml til 240 ml vand eller æblejuice. Når Sapropterin Dipharma pulveret er opløst i vandet, skal opløsningen være klar med en farveløs til gullig nuance. Pulveret til oral opløsning kan også blandes i en lille mængde blød mad, f.eks. æblemos eller budding.



(1)



(2)



(3)

Sådan tages lægemidlet

- Drik opløsningen eller tag blandingen inden for 30 minutter.

Om nødvendigt kan Sapropterin Dipharma pulver til oral opløsning administreres via enteral ernæringssonde. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken om, hvordan du gør.

Brug til børn med en kropsvægt på op til 20 kg

Der skal kun bruges Sapropterin Dipharma breve à 100 mg til børn med en kropsvægt op til 20 kg.

Dosis afhænger af legemsvægten. Den vil ændre sig i takt med, at dit barn vokser. Din læge vil tale med dig om:

- det antal Sapropterin Dipharma-breve à 100 mg, der er nødvendige til en dosis
- mængden af vand eller æblejuice, der er nødvendig for at blande en dosis Sapropterin Dipharma
- den mængde opløsning, du skal bruge for at give dit barn den ordinerede dosis.

Dit barn skal drikke opløsningen sammen med et måltid.

Giv dit barn den ordinerede mængde opløsning inden for 30 minutter efter tilberedningen. Hvis du ikke er i stand til at give dit barn dosen inden for 30 minutter efter opløsning af pulveret, skal du tilberede en ny opløsning, da den ubrugte opløsning ikke må bruges efter 30 minutter. Ved doser på 100 mg og multipla af 100 mg kan pulveret til oral opløsning også blandes i en lille mængde blød mad, f.eks. æblemos eller budding.

Nødvendigt udstyr til at tilberede og give dit barn Sapropterin Dipharma-dosen.

- Antallet af Sapropterin Dipharma breve à 100 mg, der er nødvendigt til en dosis
- Et medicinbæger med målemarkeringer ved 20, 40, 60 og 80 ml
- Et glas eller en kop
- En lille ske eller andet rent bestik til omrøring
- En oral sprøjte (inddelt for hver ml) (10 ml sprøjte til administration af voluminer på under eller lig med 10 ml eller 20 ml sprøjte til administration af voluminer på over 10 ml)

Bed lægen om et medicinbæger til at pulveret og en oral sprøjte på 10 ml eller 20 ml, hvis du ikke har disse remedier.

Sådan klargør og indtager du din dosis trin for trin:

- Kom det ordinerede antal Sapropterin Dipharma breve 100 mg i medicinbægret. Hæld vandet eller æblejuicen op i bægret, som din læge har anvist (din læge kan f.eks. have fortalt dig, at du skal bruge 20 ml for at opløse et Sapropterin Dipharma brev). Sørg for at kontrollere, at væskemængden er i overensstemmelse med din læges anvisning. Omrør med en lille ske eller andet rent bestik, indtil pulveret er opløst. Når pulveret er opløst i vandet, skal opløsningen være klar og have en farveløs til gullig nuance.
- Hvis din læge har fortalt dig, at du kun skal give barnet en del af opløsningen, skal du stikke spidsen af den orale sprøjte ned i medicinbægret og langsomt trække stemplet tilbage for at trække den mængde op, som lægen har anvist.
- Overfør opløsningen til et glas eller en kop ved at trykke stemplet langsomt ned, indtil hele opløsningen i den orale sprøjte er overført (hvis din læge f.eks. har fortalt dig, at du skal opløse to Sapropterin Dipharma breve à 100 mg i 40 ml vand eller æblejuice og administrere 30 ml til dit barn, skal du bruge den orale sprøjte på 20 ml til at trække 30 ml (f.eks. 20 ml + 10 ml) opløsning op og overføre den til et glas eller en kop). Anvend en 10 ml oral sprøjte til

administration af voluminer under eller lig med 10 ml og en 20 ml oral sprøjte til administration af voluminer over 10 ml.

- Hvis dit barn er for lille til at drikke fra et glas eller en kop, kan du give opløsningen ved hjælp af den orale sprøjte. Træk det ordinerede volumen op fra opløsningen, der blev tilberedt i medicinbægret, og anbring spidsen af den orale sprøjte i barnets mund. Ret spidsen af den orale sprøjte mod den ene kind. Tryk langsomt stemplet ned, lidt af gangen, indtil hele opløsningen i den orale sprøjte er givet.
- Bortskaf den resterende opløsning. Fjern stemplet fra cylinderen på den orale sprøjte. Vask de 2 dele af den orale sprøjte og medicinbægret med varmt vand og lad det lufttørre. Når den orale sprøjte er tør, sættes stemplet igen på plads i sprøjtecylinderen. Opbevar den orale sprøjte og medicinbægret til den næste anvendelse.

Hvis du har taget for meget Sapropterin Dipharma

Hvis du har taget for meget Sapropterin Dipharma, kan du få bivirkninger i form af hovedpine og svimmelhed. Henvend dig straks til din læge eller til et apotek hvis du har taget for meget Sapropterin Dipharma.

Hvis du har glemt at tage Sapropterin Dipharma

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du holder op med at tage Sapropterin Dipharma

Du må ikke holde op med at tage Sapropterin Dipharma uden at have talt med din læge, da indholdet af fenytyalanin i dit blod kan stige.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Få tilfælde af overfølsomhedsreaktioner (som f.eks. hududslæt og alvorlige reaktioner) er rapporteret. Hyppigheden af disse kendes ikke (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Hvis du får røde, kløende, hævede hudområder (nældefeber), løbenæse, hurtig eller uregelmæssig puls, hævelse af tunge eller svælg, nysen, hvæsende åndedræt, alvorligt vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed, kan det skyldes en allergisk reaktion på lægemidlet. Hvis du bemærker disse symptomer, skal du straks kontakte lægen.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Hovedpine og løbenæse.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Ondt i halsen, tilstoppet næse, hoste, diarré, opkastning, mavesmerter, for lavt indhold af fenytyalanin i blodprøver, fordøjelsesbesvær og kvalme (se punkt 2: “Advarsler og forsigtighedsregler”).

Ikke kendte bivirkninger (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Gastritis (betændelse i mavens slimhinde), øsofagitis (betændelse i spiserørets slimhinde).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af Sapropterin Dipharma

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på brevet og pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Denne medicin kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakkens indhold og yderligere oplysninger

Sapropterin Dipharma indeholder:

- aktivt stof: sapropterindihydrochlorid.
Sapropterin Dipharma 100 mg: Hvert brev indeholder 100 mg sapropterindihydrochlorid (svarende til 77 mg sapropterin).
Sapropterin Dipharma 500 mg: Hvert brev indeholder 500 mg sapropterindihydrochlorid
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol (E421), kaliumcitrat (E332), sukralose (E955), ascorbinsyre (E300). Se afsnit 2. Sapropterin Dipharma indeholder kalium.

Sådan se Sapropterin Dipharma ud og pakkens indhold

Pulveret til oral opløsning har en hvid til lysegul nuance. Pulveret er fyldt i breve à 100 mg eller 500 mg sapropterindihydrochlorid.

Pakninger med 30 breve.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

eller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Den seneste godkendte information "Sådan klargør du brevet/brevene" til dette lægemiddel er tilgængelig ved at scanne QR-koden på yderkartonen med en smartphone. De samme oplysninger er også tilgængelige på følgende URL: <https://leafletsapropterin.ch/>