

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sapropterin Dipharma 100 mg lösliga tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje löslig tablett innehåller 100 mg sapropterindihydroklorid (sapropterini dihydrochloridum) motsvarande 77 mg sapropterin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Löslig tablett

Vit till benvit cirka 10 mm x 3,65 mm rund tablett, präglad med "11" på ena sidan och en skårad linje på andra sidan.

Skåran är inte avsedd för delning av tabletten.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sapropterin Dipharma är indicerat för behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos vuxna och barn i alla åldrar med fenylketonuri (PKU), som har visat sig svara på sådan behandling (se avsnitt 4.2).

Sapropterin Dipharma är också indicerat för behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos vuxna och barn i alla åldrar med tetrahydrobiopterinbrist (BH4-brist), som har visat sig svara på sådan behandling (se avsnitt 4.2).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med sapropterindihydroklorid måste initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av PKU och BH4-brist.

Aktiv regim avseende fenylalanin i kosten och totalt proteinintag krävs medan behandling med detta läkemedel pågår, för att säkerställa adekvat kontroll av fenylalaninnivåerna i blodet och näringsbalansen.

Då hyperfenylalaninemi, beroende på antingen PKU eller BH4-brist, är ett kroniskt tillstånd är Sapropterin Dipharma avsett för långtidsanvändning, så snart det är visat att patienten svarar på behandlingen (se avsnitt 5.1).

#### Dosering

##### PKU

Startdos av sapropterindihydroklorid för vuxna och barn med PKU är 10 mg/kg kroppsvikt en gång per dag. Dosen justeras, vanligtvis till mellan 5 och 20 mg/kg/dag, för att uppnå och bibehålla adekvata fenylalaninnivåer i blodet fastställda av läkaren.

##### BH4-brist

Startdos av sapropterindihydroklorid för vuxna och barn med BH4-brist är 2 till 5 mg/kg kroppsvikt totalt per dag. Dosen kan justeras upp till totalt 20 mg/kg/dag.

Sapropterin Dipharma tillhandahålls i form av 100 mg-tabletter. Den beräknade dygnsdosen baserad på kroppsvikt skall avrundas till närmaste 100-tal. Exempelvis skall en beräknad dos på 401 till 450 mg avrundas nedåt till 400 mg, vilket motsvarar 4 tabletter. En beräknad dos på 451 till 499 mg skall avrundas uppåt till 500 mg, vilket motsvarar 5 tabletter.

### Dosjustering

Behandling med sapropterin kan minska fenylalaninnivåerna i blodet under önskad behandlingsnivå. Justering av dosen sapropterindihydroklorid eller förändring av fenylalaninintaget via kosten kan krävas för att uppnå och bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet inom det önskade terapeutiska intervallet.

Nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet ska kontrolleras, i synnerhet hos barn, en till två veckor efter varje dosjustering, och därefter följs med täta kontroller, under behandlande läkares ledning.

Om otillräcklig kontroll av fenylalaninnivåerna i blodet observeras under behandling med sapropterindihydroklorid ska patientens följsamhet till ordinerad behandling och diet granskas innan dosjustering av sapropterin övervägs.

Utsättning av sapropterindihydroklorid ska endast göras under överinseende av läkare. Tätare kontroller kan krävas, då fenylalaninnivåerna i blodet kan stiga. Koständringar kan behövas för att bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet inom det önskade terapeutiska intervallet.

### Fastställande av behandlingssvar

Det är av största vikt att behandling sätts in så tidigt som möjligt för att undvika uppkomst av irreversibla kliniska manifestationer av neurologiska störningar hos barn och kognitiva nedsättningar och psykiatriska störningar hos vuxna beroende på långvarigt förhöjda halter av fenylalanin i blodet.

Svaret på detta läkemedel fastställs genom en minskning av fenylalanin i blodet. Fenylalaninnivåerna i blodet skall kontrolleras före administrering av sapropterindihydroklorid och efter 1 veckas användning med den rekommenderade startdosen. Om sänkningen av fenylalaninnivåerna i blodet är otillfredsställande kan dosen höjas en gång i veckan, upp till maximalt 20 mg/kg/dag med fortsatt kontroll varje vecka av fenylalaninnivåerna i blodet under en period av en månad. Intaget av fenylalanin i kosten måste behållas på konstant nivå under denna period.

Tillfredsställande behandlingssvar definieras som  $\geq 30$  procent sänkning av fenylalaninnivåerna i blodet eller uppnående av de terapeutiska målen för fenylalanin i blodet som satts upp för en enskild patient av behandlande läkare. Patienter som inte uppnår denna nivå av behandlingssvar inom den beskrivna testperioden på en månad skall betraktas som icke-responsiva; dessa patienter skall inte behandlas med sapropterindihydroklorid och administreringen av sapropterindihydroklorid ska avbrytas.

Så snart det är fastställt att patienten svarar på behandling med läkemedlet kan dosen justeras inom dosområdet 5 till 20 mg/kg/dag, i enlighet med behandlingssvaret.

Nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet bör kontrolleras en eller två veckor efter varje dosjustering och därefter följs med täta kontroller under ledning av behandlande läkare. Patienter som behandlas med sapropterindihydroklorid måste fortsätta med fenylalaninbegränsad kost och genomgå regelbunden klinisk bedömning (såsom kontroll av nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet, näringsintag och psykomotorisk utveckling).

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

Säkerhet och effekt av sapropterindihydroklorid hos patienter över 65 år har inte fastställts. Försiktighet måste iaktas vid förskrivning till äldre patienter.

#### *Nedsatt njur- eller leverfunktion*

Säkerhet och effekt av sapropterindihydroklorid hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion har inte fastställts. Försiktighet måste iaktas vid förskrivning till dessa patienter.

#### *Pediatrik population*

Doseringen är densamma för vuxna, barn och ungdomar.

#### Administreringssätt

Oral administrering efter upplösning

Sapropterin Dipharma-tabletterna skall ges i samband med måltid, för att öka upptaget.

För patienter med PKU skall Sapropterin Dipharma ges som daglig engångsdos, och vid samma tid varje dag, helst på morgonen.

För patienter med BH4-brist skall den totala dygnsdosen delas i 2 eller 3 administreringar, fördelade över dagen.

Ordinerat antal tabletter skall läggas i ett glas eller en kopp med vatten och lösas upp under omrörning. Det kan ta några minuter för tabletterna att lösa sig. För att få tabletterna att lösa sig snabbare kan de krossas. Små partiklar kan synas i lösningen, men de påverkar inte läkemedlets effekt. Lösningen skall drickas inom 15 till 20 minuter.

#### *Patienter med en kroppsvikt över 20 kg*

Ordinerat antal tabletter skall läggas i ett glas eller en kopp med 120 till 240 ml vatten och lösas upp under omrörning.

#### *Barn med en kroppsvikt upp till 20 kg*

De mätningshjälpmedel som krävs för dosering till barn med en kroppsvikt upp till 20 kg (dvs. bägare med markeringar vid 20, 40, 60 och 80 ml, samt 10 ml och 20 ml spruta för oral användning med graderingar vid varje 1 ml) medföljer inte förpackningen med Sapropterin Dipharma. Dessa hjälpmedel levereras till specialistbarnmottagningen för medfödda ämnesomsättningsrubbingar för att lämnas ut till patienternas vårdgivare.

Beroende på dosen (i mg/kg/dag) ska lämpligt antal tabletter lösas upp i den volym vatten som anges i tabell 1-4, varvid den volym lösning som ska administreras beräknas enligt den totala ordinerade dygnsdosen. Det ordinerade antalet tabletter för en dos om 2, 5, 10 och 20 mg/kg/dag ska läggas i en bägare (som har markeringar vid 20, 40, 60 och 80 ml) med den mängd vatten som anges i tabell 1-4 och röras om tills de är upplösta.

Om bara en del av lösningen ska administreras, ska en spruta för oral användning användas för att dra upp den volym lösning som ska administreras. Lösningen kan sedan överföras till en annan kopp för administrering av läkemedlet. Till små barn kan spruta för oral användning användas. En 10 ml spruta för oral användning ska användas vid administrering av volymer 10 ml och en 20 ml spruta för oral användning för administrering av volymer >10 ml.

**Tabell 1: Doseringstabell 2 mg/kg per dag för barn som väger upp till 20 kg**

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal tabletter som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras(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

\*Återspeglar volymen för total daglig dos.

Kassera oanvänd lösning inom 20 minuter efter tablettarna har lösts upp.

**Tabell 2: Doseringstabell 5 mg/kg per dag för barn som väger upp till 20 kg**

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal tabletter som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras(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

\*Återspeglar volymen för total daglig dos.

Kassera oanvänd lösning inom 20 minuter efter tablettarna har lösts upp.

**Tabell 3: Doseringstabell 10 mg/kg per dag för barn som väger upp till 20 kg**

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal tabletter som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras(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

\*Återspeglar volymen för total daglig dos.

Kassera oanvänd lösning inom 20 minuter efter tablettarna har lösts upp.

**Tabell 4: Doseringstabell 20 mg/kg per dag för barn som väger upp till 20 kg**

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal tabletter som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras(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

\*Återspeglar volymen för total daglig dos.

Kassera oanvänd lösning inom 20 minuter efter tablettarna har lösts upp.

Vid rengöring ska kolven tas bort från cylindern på sprutan för oral användning. Båda delarna på sprutan för oral användning och bägaren ska tvättas med varmt vatten och lufttorkas. När sprutan för oral användning är torr ska kolven sättas tillbaka i cylindern. Sprutan för oral användning och bägaren ska förvaras fram till nästa användning.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Kostintag

Patienter som behandlas med sapropterindihydroklorid måste fortsätta med fenylalaninbegränsad kost

och genomgå regelbunden klinisk bedömning (såsom kontroll av nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet, näringsintag och psykomotorisk utveckling).

#### Låga nivåer av fenylalanin och tyrosin i blodet

Ihållande eller återkommande dysfunktion av metaboliseringsvägen för fenylalanin-tyrosin-dihydroxi-L-fenylalanin (DOPA) kan leda till bristfällig syntes av kroppsprotein och neurotransmittorer. Långvarig exponering för låga nivåer av fenylalanin och tyrosin i blodet under tidiga barnår har satts i samband med försämrade neurologisk utveckling. Aktiv regim avseende fenylalanin i kosten och totalt proteinintag krävs medan behandling med sapropterindihydroklorid pågår, för att säkerställa adekvat kontroll av nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet och näringsbalansen.

#### Hälsoproblem

Läkarkontakt rekommenderas vid sjukdom, eftersom fenylalaninnivåerna i blodet kan stiga.

#### Kramper

Försiktighet ska iakttas när sapropterindihydroklorid ordinerar till patienter som får behandling med levodopa. Fall av kramper och förvärrade kramper, ökad retbarhet och irritabilitet har observerats vid samtidig administrering av levodopa och sapropterin hos patienter med BH4-brist (se avsnitt 4.5).

#### Utsättning av behandling

Rebound-effekt, definierat som en höjning av fenylalaninnivåerna i blodet över de nivåer som rådde före behandling, kan uppträda då behandlingen avslutas.

#### Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Även om samtidig administrering av hämmare av dihydrofolatreduktas (t.ex. metotrexat, trimetoprim) inte har studerats, kan sådana läkemedel interferera med BH4-metabolism. Försiktighet rekommenderas när sådana läkemedel används under behandling med sapropterindihydroklorid.

BH4 är en kofaktor för kväveoxidsyntetas. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av sapropterindihydroklorid och alla läkemedel, inklusive lokalt administrerade, som orsakar vasodilation genom påverkan på metabolism eller verkan av kväveoxider (NO). Till dessa läkemedel hör klassiska NO-givare (t.ex. glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin), fosfodiesteras typ 5-hämmare (PDE-5-hämmare) samt minoxidil.

Försiktighet skall iakttas vid förskrivning av sapropterindihydroklorid till patienter som behandlas med levodopa. Fall av kramper, förvärrade kramper, ökad retbarhet och irritabilitet har observerats vid samtidig administrering av levodopa och sapropterin hos patienter med BH4-brist.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av sapropterindihydroklorid i gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Sjukdomsassocierad maternell och/eller embryofetal riskdata från studien Maternal Phenylketonuria Collaborative Study på ett måttligt antal graviditeter och levande födselar (mellan 300-1 000) hos kvinnor med PKU visade att okontrollerade fenylalaninnivåer över 600 µmol/l är förenade med en mycket hög incidens av neurologiska och kardiella anomalier, tillväxtanomalier och ansiktsdysmorfism.

Fenylalaninnivåerna i blodet hos den blivande modern måste således följas med strikta kontroller före och under graviditet. Om fenylalaninnivåerna hos den blivande modern inte är strikt kontrollerade före och under graviditet kan detta vara skadligt både för modern och fostret. Läkareövervakad begränsning av intaget av fenylalanin i kosten före och under hela graviditeten är förstahandsval vid behandling av denna patientgrupp.

Användning av sapropterindihydroklorid skall övervägas endast om strikt kostregim inte ger tillräcklig sänkning av fenylalaninnivåerna i blodet. Försiktighet måste iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor.

### Amning

Det är inte känt om sapropterin eller dess metaboliter utsöndras i humanbröstmjölk. Sapropterindihydroklorid ska inte användas under amning.

### Fertilitet

I prekliniska studier har inga effekter av sapropterin på manlig och kvinnlig fertilitet observerats.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Sapropterin Dipharma har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Omkring 35 % av de 579 patienter som var 4 år och äldre och fick behandling med sapropterindihydroklorid (5 till 20 mg/kg/dag) i de kliniska studierna med sapropterin upplevde biverkningar. De mest rapporterade biverkningarna var huvudvärk och rinorré.

I en annan klinisk studie upplevde cirka 30 % av de 27 barn som var under 4 år och fick behandling med sapropterindihydroklorid (10 eller 20 mg/kg/dag) biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna var "minskning av mängden aminosyra" (hypofenylalaninemi), kräkningar och rinit.

### Lista över biverkningar i tabellform

I de pivotala kliniska studierna och efter marknads lansering av sapropterin har följande biverkningar identifierats.

Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

### Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Överkänslighetsreaktioner ( däribland allvarliga allergiska reaktioner) och utslag



### Metabolism och nutrition

Vanliga: Hypofenylalaninemi

### Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket vanliga: Rinorré

Vanliga: Faryngolaryngeal smärta, nästäppa, hosta

### Magtarmkanalen

Vanliga: Diarré, kräkningar, buksmärta, dyspepsi, illamående

Ingen känd frekvens: Gastrit, esofagit

### Pediatrisk population

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad hos barn var i huvudsak desamma som hos vuxna.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## 4.9 Överdoser

Huvudvärk och yrsel har rapporterats efter administrering av sapropterindihydroklorid i högre dos än den rekommenderade maximala dosen på 20 mg/kg/dag. Behandling av överdosering skall vara symtomriktad. Ett förkortat QT-intervall (-8,32 ms) observerades i en studie med en supratherapeutisk dos av 100 mg/kg (5 ggr den maximala rekommenderade dosen); detta bör beaktas vid behandling av patienter med befintligt förkortat QT-intervall (t.ex. patienter med familjärt kort QT-syndrom).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX07

### Verkningsmekanism

Hyperfenylalaninemi (HPA) diagnostiseras som en onormal höjning av fenylalaninnivåerna i blodet och orsakas vanligen av autosomala recessiva mutationer i de gener som kodar för fenylalaninhydroxylasenzymet (vad gäller fenylketonuri, PKU) eller för de enzymer som är involverade i biosyntes eller återbildning av 6R-tetrahydrobiopterin (6R-BH4) (vad gäller BH4-brist). BH4-brist är en grupp sjukdomar som härrör från mutationer eller deletioner i de gener som kodar för ett av de fem enzymer som är involverade i biosyntes eller återvinning av BH4. I båda fallen kan fenylalanin inte på ett effektivt sätt omvandlas till aminosyran tyrosin, vilket leder till höjning av fenylalaninnivåerna i blodet.

Sapropterin är en syntetisk version av det naturligt förekommande ämnet 6R-BH4, vilket är en kofaktor till hydroxylaserna för fenylalanin, tyrosin och tryptofan.

Principen bakom tillförsel av sapropterindihydroklorid till patienter med BH4-känslig PKU är att höja aktiviteten hos det defekta fenylalaninhydroxylaset och därigenom öka eller återställa den oxidativa

metabolismen av fenylalanin tillräckligt för att minska eller bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet, förebygga eller minska ytterligare fenylalaninackumulering och öka toleransen för fenylalaninintag via kosten.

Principen bakom tillförsel av sapropterindihydroklorid till patienter med BH4-brist är att ersätta de otillräckliga nivåerna av BH4 och därigenom återställa fenylalaninhydroxylasets aktivitet.

### Klinisk effekt

Det kliniska utvecklingsprogrammet i fas III för sapropterin innefattade 2 randomiserade, placebokontrollerade studier på patienter med PKU. Resultaten av dessa studier visar effekten av sapropterin då det gäller att sänka fenylalaninnivåerna i blodet och höja toleransen för fenylalanin i kosten.

Hos 88 individer med dåligt kontrollerad PKU, som hade förhöjda fenylalaninnivåer i blodet vid screening, sänkte sapropterindihydroklorid 10 mg/kg/dag signifikant fenylalaninnivåerna i blodet jämfört med placebo. Vid baslinjen låg fenylalaninnivåerna i blodet för den sapropterin-behandlade gruppen och placebogruppen lika, med genomsnittligt baslinjevärde  $\pm$  SD för fenylalanin i blodet på  $843 \pm 300$   $\mu\text{mol/l}$  respektive  $888 \pm 323$   $\mu\text{mol/l}$ . Den genomsnittliga minskningen  $\pm$  SD från baslinjen av fenylalaninnivåerna i blodet i slutet av den 6 veckor långa studieperioden var  $236 \pm 257$   $\mu\text{mol/l}$  för den sapropterin-behandlade gruppen ( $n=41$ ) jämfört med en ökning på  $2,9 \pm 240$   $\mu\text{mol/l}$  för placebogruppen ( $n=47$ ) ( $p<0,001$ ). För patienter med baslinjevärden på fenylalanin i blodet  $\geq 600$   $\mu\text{mol/l}$ , var det 41,9 % (13/31) av dem som behandlades med sapropterin och 13,2 % (5/38) av dem som behandlades med placebo som hade fenylalaninnivåer i blodet  $< 600$   $\mu\text{mol/l}$  i slutet av den 6 veckor långa studieperioden ( $p=0,012$ ).

I en separat 10 veckor lång, placebokontrollerad studie randomiserades 45 PKU-patienter, vars fenylalaninnivåer kontrollerades med stabil fenylalaninreducerad kost (fenylalanin i blod  $\leq 480$   $\mu\text{mol/l}$  vid inträde i studien), 3:1 till behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag ( $n=33$ ) eller placebo ( $n=12$ ). Efter 3 veckors behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag var fenylalaninnivåerna i blodet signifikant minskade, med en genomsnittlig minskning från baslinjen  $\pm$  SD av fenylalaninnivån i blodet inom denna grupp på  $149 \pm 134$   $\mu\text{mol/l}$  ( $p<0,001$ ). Efter 3 veckor fortsatte patienterna både i sapropterin- och placebogruppen med sin fenylalaninreducerade kost, och fenylalaninintaget i kosten ökades eller minskades med hjälp av standardiserade fenylalanintillskott i syfte att bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet på  $< 360$   $\mu\text{mol/l}$ . Det förelåg en signifikant skillnad i tolerans för fenylalanin i kosten i sapropteringruppen jämfört med placebogruppen. Den genomsnittliga ökningen  $\pm$  SD i tolerans för fenylalanin i kosten var  $17,5 \pm 13,3$  mg/kg/dag för den grupp som behandlades med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, jämfört med  $3,3 \pm 5,3$  mg/kg/dag för placebogruppen ( $p=0,006$ ). För sapropteringruppen var medelvärdet  $\pm$  SD för total tolerans för fenylalanin i kosten  $38,4 \pm 21,6$  mg/kg/dag under behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, jämfört med  $15,7 \pm 7,2$  mg/kg/dag före behandling.

### Pediatrik population

Säkerhet, effekt och populationsfarmakokinetik för sapropterin hos pediatrika patienter  $< 7$  år har studerats i två öppna studier.

Den första studien var en öppen, randomiserad, kontrollerad multicenterstudie hos barn  $< 4$  år med en bekräftad PKU-diagnos. 56 pediatrika PKU-patienter  $< 4$  år randomiserades 1:1 till antingen 10 mg/kg/dag sapropterin i anslutning till en fenylalaninreducerad kost ( $n=27$ ) eller bara en fenylalaninreducerad kost ( $n=29$ ) under en studieperiod på 26 veckor.

Avsikten var att alla patienter skulle hålla fenylalaninnivåerna i blodet inom ett intervall mellan 120 och 360  $\mu\text{mol/l}$  (definerat som  $\geq 120$  till  $< 360$   $\mu\text{mol/l}$ ) genom ett övervakat kostintag under studieperioden på 26 veckor. Om en patients tolerans för fenylalanin efter cirka 4 veckor inte hade ökat med  $> 20$  % jämfört med baslinjen ökades dosen sapropterin i ett enda steg till 20 mg/kg/dag.

Resultaten av den här studien visade att daglig dosering med 10 eller 20 mg/kg/dag av sapropterin

anslutning till en fenylalaninreducerad kost ledde till statistiskt signifikanta förbättringar av toleransen för fenylalanin i kosten jämfört med enbart begränsning av fenylalanin i kosten medan fenylalaninnivåerna i blodet bibehölls inom målintervallet ( $\geq 120$  till  $< 360$   $\mu\text{mol/l}$ ). Det justerade medelvärdet för toleransen för fenylalanin i kosten i gruppen som fick sapropterin anslutning till en fenylalaninreducerad kost var 80,6 mg/kg/dag och statistiskt signifikant högre ( $p < 0,001$ ) än det justerade medelvärdet för toleransen för fenylalanin i kosten i gruppen som enbart fick behandling med fenylalaninreducerad kost (50,1 mg/kg/dag). I fortsättningsfasen av den kliniska studien upprätthöll patienterna toleransen för fenylalanin i kosten under den tid de stod på behandling med sapropterin anslutning till en fenylalanin-reducerad kost och man kunde påvisa att nyttan bibehölls i mer än 3,5 år.

Den andra studien var en okontrollerad öppen multicenterstudie utformad för att utvärdera säkerheten och effekten på bibehållandet av neurokognitiv funktion med sapropterin 20 mg/kg/dag i kombination med en fenylalaninreducerad kost hos barn med PKU under 7 års ålder vid studiestart. I del 1 av studien (4 veckor) bedömdes patientens svar på Sapropterin. I del 2 av studien (upp till 7 års uppföljning) utvärderades den neurokognitiva funktionen med åtgärder lämpliga för åldern och övervakades den långsiktiga säkerheten hos patienter som svarar på sapropterin. Patienter med tidigare neurokognitiv störning ( $\text{IQ} < 80$ ) exkluderades från studien. Nittiotre patienter registrerades för del 1 och 65 patienter registrerades för del 2, varav 49 (75 %) patienter slutförde studien med 27 (42 %) patienter som bidrog med fullskalig IQ-data (FSIQ) vid år 7.

Genomsnittsindeks för kostkontroll upprätthölls till mellan 133  $\mu\text{mol/l}$  och 375  $\mu\text{mol/l}$  blodfenylalanin för alla åldersgrupper vid alla tidpunkter. Vid baslinjen var det genomsnittliga Bayley-III-värdet (102,  $\text{SD}=9,1$ ,  $n=27$ ), WPPSI-III-värdet (101,  $\text{SD}=11$ ,  $n=34$ ) och WISC-IV-värdet (113,  $\text{SD}=9,8$ ,  $n=4$ ) inomgenomsnittet för den normativa populationen.

Bland 62 patienter med minst två FSIQ-bedömningar var den undre gränsen för konfidensintervallet på 95 % i genomsnittlig förändring över en genomsnittlig 2-årsperiod -1,6 poäng, inom den kliniska förväntade variationen på  $\pm 5$  poäng. Inga ytterligare biverkningar identifierades med långtidsanvändning av sapropterin hos barn under 7 år.

Begränsade studier har utförts på patienter under 4 år med BH4-brist med en annan formulering av samma aktiva substans (sapropterin) eller ett oregistrerat BH4-preparat.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Sapropterin absorberas efter oral administrering av den upplösta tablett, och maximal blodkoncentration ( $C_{\text{max}}$ ) uppnås 3 till 4 timmar efter intag på fastande mage. Hastigheten för, och omfattningen av, absorptionen av sapropterin påverkas av föda. Absorptionen av sapropterin är högre efter en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll jämfört med på fastande mage, vilket i genomsnitt resulterar i att 40–85 % högre maximal blodkoncentration uppnås 4 till 5 timmar efter administrering.

Absolut biotillgänglighet eller biotillgänglighet hos människa efter oral administrering är inte känd.

### Distribution

I icke-kliniska studier distribuerades sapropterin primärt till njurarna, binjurarna och levern, vilket bedömdes utifrån nivåerna av totala och reducerade bioprotein-koncentrationer. Efter intravenös tillförsel av radioaktivt märkt sapropterin till råttor, visades att radioaktiviteten spreds vidare till foster. Utsöndring av totalt bioprotein i mjölk visades hos råttor efter intravenös tillförsel. Hos råttor observerades ingen ökning av total bioprotein-koncentration varken hos foster eller i mjölk efter oral tillförsel av 10 mg/kg sapropterindihydroklorid.

### Metabolism

Sapropterindihydroklorid metaboliseras primärt i levern till dihydrobiopterin och biopterin. Eftersom sapropterindihydroklorid är en syntetisk version av det naturligt förekommande ämnet 6R-BH<sub>4</sub>, kan det rimligen förväntas genomgå samma metabolism, inklusive 6R-BH<sub>4</sub>-återbildning.

### Eliminering

Efter intravenös administrering till råttor utsöndras sapropterindihydroklorid huvudsakligen i urinen. Efter oral administrering elimineras det huvudsakligen i feces, medan en liten andel utsöndras i urinen.

### Populationsfarmakokinetik

Populationsfarmakokinetisk analys av sapropterin som omfattade patienter från födseln till 49 års ålder visade att kroppsvikten är det enda kovariat som avsevärt påverkar clearance eller distributionsvolym.

### Läkemedelsinteraktioner

#### *In vitro*-studier

*In vitro* hämmade inte sapropterin CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5, och inducerade heller inte CYP1A2, 2B6 eller 3A4/5.

Baserat på en *in vitro*-studie föreligger det en risk för att sapropterindihydroklorid hämmar p-glycoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensproteinet (BCRP) i tarmen vid de terapeutiska doserna. Det krävs en högre tarmkoncentration av Sapropterin Dipharma för att hämma BCRP än vad som krävs för P-gp eftersom den hämmande potensen i tarm för BCRP (IC<sub>50</sub>=267 µM) är lägre än för P-gp (IC<sub>50</sub>=158 µM).

#### *In vivo*-studier

Hos friska individer hade administrering av en enkel dos Sapropterin Dipharma vid den maximala terapeutiska dosen på 20 mg/kg ingen effekt på farmakokinetiken för en enkel dos digoxin (P-gp-substrat) som administrerades samtidigt. Baserat på *in vitro*- och *in vivo*-resultaten är det osannolikt att samtidig administrering av Sapropterin Dipharma ökar systemisk exponering för läkemedel som är substrat för BCRP.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi (CNS, respiratoriskt, kardiovaskulärt, urogenitalt) och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Ökad förekomst av förändrad mikroskopisk njurmorfologi (basofili i samlingsrör) observerades hos råttor efter kronisk oral administrering av sapropterindihydroklorid, vid exponeringar på samma nivå som, eller något över, den maximala rekommenderade dosen för människa.

Sapropterin visade sig vara svagt mutagent i bakterieceller, och en ökning av kromosomavvikelser påvisades i lung- och ovarieceller från kinesisk hamster. Sapropterin har dock inte visats vara gentoxiskt i *in vitro*-test med humana lymfocyter och inte heller i *in vivo*-mikrokärntest på mus.

Ingen tumorigen aktivitet observerades i en oral karcinogenicitetsstudie på mus i doser på upp till 250 mg/kg/dag (12,5 till 50 gånger det terapeutiska dosintervallet hos människa).

Kräkningar har observerats både i studier avseende säkerhetsfarmakologi och i allmäntoxicitetsstudier med upprepad dosering. Kräkningarna anses ha samband med pH-värdet i lösningen innehållande sapropterin.

Ingen tydlig evidens för teratogen aktivitet påvisades hos råttor och kanin i doser på omkring 3 och 10 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa, baserat på kroppsyta.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol (E421)  
Krospovidon typ A  
Kopovidon K28  
Ascorbinsyra (E300)  
Natriumstearylfumarat  
Riboflavin (E101)  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid (E 551)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.  
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande förslutning med skruvlock som innehåller torkmedel (kiseldioxid).

Varje burk innehåller 30 eller 120 lösliga tabletter.  
1 burk per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

#### Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### Hantering

Anvisningar om användning finns i avsnitt 4.2.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16/02/2022

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sapropterin Dipharma 100 mg pulver till oral lösning  
Sapropterin Dipharma 500 mg pulver till oral lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Sapropterin Dipharma 100 mg pulver till oral lösning

Varje dospåse innehåller 100 mg sapropterindihydroklorid (sapropterini dihydrochloridum) motsvarande 77 mg sapropterin.

#### *Hjälpämnen med känd effekt*

Varje dospåse innehåller 0,3 mmol (11,7 mg) kalium.

### Sapropterin Dipharma 500 mg pulver till oral lösning

Varje dospåse innehåller 500 mg sapropterindihydroklorid (sapropterini dihydrochloridum) motsvarande 384 mg sapropterin.

#### *Hjälpämnen med känd effekt*

Varje dospåse innehåller 1,6 mmol (62,6 mg) kalium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till oral lösning.

Vitt till gulaktigt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sapropterin Dipharma är indicerat för behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos vuxna och barn i alla åldrar med fenylketonuri (PKU), som har visat sig svara på sådan behandling (se avsnitt 4.2).

Sapropterin Dipharma är också indicerat för behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos vuxna och barn i alla åldrar med tetrahydrobiopterinbrist (BH4-brist), som har visat sig svara på sådan behandling (se avsnitt 4.2).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med sapropterindihydroklorid måste initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av PKU och BH4-brist.

Aktiv regim avseende fenylalanin i kosten och totalt proteinintag krävs medan behandling med detta läkemedel pågår, för att säkerställa adekvat kontroll av fenylalaninnivåerna i blodet och näringsbalansen.

Då hyperfenylalaninemi, beroende på antingen PKU eller BH4-brist, är ett kroniskt tillstånd är Sapropterin Dipharma avsett för långtidsanvändning, så snart det är visat att patienten svarar på behandlingen (se avsnitt 5.1).

## Dosering

### PKU

Startdos av sapropterindihydroklorid för vuxna och barn med PKU är 10 mg/kg kroppsvikt en gång per dag. Dosen justeras, vanligtvis till mellan 5 och 20 mg/kg/dag, för att uppnå och bibehålla adekvata fenylalaninnivåer i blodet fastställda av läkaren.

### BH4-brist

Startdos av sapropterindihydroklorid för vuxna och barn med BH4-brist är 2 till 5 mg/kg kroppsvikt totalt per dag. Dosen kan justeras upp till totalt 20 mg/kg/dag.

För patienter över 20 kg ska den beräknade dygnsdosen baserad på kroppsvikt avrundas till närmaste 100-tal mg.

### Dosjustering

Behandling med sapropterin kan minska fenylalaninnivåerna i blodet under önskad behandlingsnivå. Justering av dosen sapropterindihydroklorid eller förändring av fenylalaninintaget via kosten kan krävas för att uppnå och bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet inom det önskade terapeutiska intervallet.

Nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet ska kontrolleras, i synnerhet hos barn, en till två veckor efter varje dosjustering, och därefter följs med täta kontroller, under behandlande läkares ledning.

Om otillräcklig kontroll av fenylalaninnivåerna i blodet observeras under behandling med sapropterindihydroklorid ska patientens följsamhet till ordinerad behandling och diet granskas innan dosjustering av sapropterin övervägs.

Utsättning av sapropterindihydroklorid ska endast göras under överinseende av läkare. Tätare kontroller kan krävas, då fenylalaninnivåerna i blodet kan stiga. Koständringar kan behövas för att bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet inom det önskade terapeutiska intervallet.

### Fastställande av behandlingssvar

Det är av största vikt att behandling sätts in så tidigt som möjligt för att undvika uppkomst av irreversibla kliniska manifestationer av neurologiska störningar hos barn och kognitiva nedsättningar och psykiatriska störningar hos vuxna beroende på långvarigt förhöjda halter av fenylalanin i blodet.

Svaret på detta läkemedel fastställs genom en minskning av fenylalanin i blodet. Fenylalaninnivåerna i blodet skall kontrolleras före administrering av sapropterindihydroklorid och efter 1 veckas användning med den rekommenderade startdosen. Om sänkningen av fenylalaninnivåerna i blodet är otillfredsställande kan dosen höjas en gång i veckan, upp till maximalt 20 mg/kg/dag med fortsatt kontroll varje vecka av fenylalaninnivåerna i blodet under en period av en månad. Intaget av fenylalanin i kosten måste behållas på konstant nivå under denna period.

Tillfredsställande behandlingssvar definieras som  $\geq 30$  procent sänkning av fenylalaninnivåerna i blodet eller uppnående av de terapeutiska målen för fenylalanin i blodet som satts upp för en enskild patient av behandlande läkare. Patienter som inte uppnår denna nivå av behandlingssvar inom den beskrivna testperioden på en månad skall betraktas som icke-responsiva; dessa patienter skall inte behandlas med sapropterindihydroklorid och administreringen av sapropterindihydrokloridska avbrytas.

Så snart det är fastställt att patienten svarar på behandling med läkemedlet kan dosen justeras inom dosområdet 5 till 20 mg/kg/dag, i enlighet med behandlingssvaret.

Nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet bör kontrolleras en eller två veckor efter varje dosjustering och därefter följs med täta kontroller under ledning av behandlande läkare. Patienter som behandlas med sapropterindihydroklorid måste fortsätta med fenylalaninbegränsad kost



och genomgå regelbunden klinisk bedömning (såsom kontroll av nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet, näringsintag och psykomotorisk utveckling).

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

Säkerhet och effekt av sapropterindihydroklorid hos patienter över 65 år har inte fastställts. Försiktighet måste iaktas vid förskrivning till äldre patienter.

#### *Nedsatt njur- eller leverfunktion*

Säkerhet och effekt av sapropterindihydroklorid hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion har inte fastställts. Försiktighet måste iaktas vid förskrivning till dessa patienter.

#### *Pediatrisk population*

Doseringen är densamma för vuxna, barn och ungdomar.

### Administreringsätt

Oral administrering efter upplösning.

Sapropterin Dipharma skall ges i samband med måltid, för att öka upptaget.

För patienter med PKU skall Sapropterin Dipharma ges som daglig engångsdos, och vid samma tid varje dag, helst på morgonen.

För patienter med BH4-brist skall den totala dygnsdosen delas i 2 eller 3 administreringar, fördelade över dagen.

Lösningen bör intas inom 30 minuter efter beredning. Oanvänd lösning ska kasseras efter administrering.

#### *Patienter med en kroppsvikt över 20 kg*

Innehållet i dospåsen/dospåsarna bör hållas i 120 till 240 ml vatten och omröras tills det har lösts upp.

#### *Barn med en kroppsvikt upp till 20 kg (använd endast dospåsar med 100 mg pulver)*

De mätningshjälpmedel som krävs för dosering till barn med en kroppsvikt upp till 20 kg (dvs. bägare med markeringar vid 20, 40, 60 och 80 ml, samt 10 ml och 20 ml spruta för oral användning med graderingar vid varje 1 ml) medföljer inte förpackningen med Sapropterin Dipharma. Dessa hjälpmedel levereras till specialistbarnmottagningen för medfödda ämnesomsättningsrubbningar för att lämnas ut till patienternas vårdgivare.

Lämpligt antal 100 mg dospåsar skall lösas upp i den volym vatten som anges i tabell 1-4, baserat på den ordinerade totala dygnsdosen.

Om bara en del av lösningen ska administreras, ska en spruta för oral användning användas för att dra upp den volym lösning som ska administreras. Lösningen kan sedan överföras till en annan kopp för administrering av läkemedlet. Till små barn kan spruta för oral användning användas. En 10 ml spruta för oral användning ska användas vid administrering av volymer  $\leq 10$  ml och en 20 ml spruta för oral användning för administrering av volymer  $> 10$  ml.

**Tabell 1: Doseringstabell 2 mg/kg per dag för barn som väger upp till 20 kg**

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal dospåsar som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras(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

\*Återspeglar volymen för total daglig dos.

Kassera oanvänd lösning inom 30 minuter efter pulvret har lösts upp.

**Tabell 2: Doseringstabell 5 mg/kg per dag för barn som väger upp till 20 kg**

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal dospåsar som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras(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

\*Återspeglar volymen för total daglig dos.

Kassera oanvänd lösning inom 30 minuter efter pulvret har lösts upp.

**Tabell 3: Doseringstabell 10 mg/kg per dag för barn som väger upp till 20 kg**

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal dospåsar som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras(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

\*Återspeglar volymen för total daglig dos.

Kassera oanvänd lösning inom 30 minuter efter pulvret har lösts upp.

**Tabell 4: Doseringstabell 20 mg/kg per dag för barn som väger upp till 20 kg**

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal dospåsar som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras(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

\*Återspeglar volymen för total daglig dos.

Kassera oanvänd lösning inom 30 minuter efter pulvret har lösts upp.

Vid rengöring ska kolven tas bort från cylindern på sprutan för oral användning. Båda delarna på sprutan för oral användning och bägaren ska tvättas med varmt vatten och lufttorkas. När sprutan för oral användning är torr ska kolven sättas tillbaka i cylindern. Sprutan för oral användning och bägaren ska förvaras fram till nästa användning.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

## Kostintag

Patienter som behandlas med sapropterindihydroklorid måste fortsätta med fenylalaninbegränsad kost och genomgå regelbunden klinisk bedömning (såsom kontroll av nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet, näringsintag och psykomotorisk utveckling).

## Låga nivåer av fenylalanin och tyrosin i blodet

Ihållande eller återkommande dysfunktion av metaboliseringsvägen för fenylalanin-tyrosin-dihydroxi-L-fenylalanin (DOPA) kan leda till bristfällig syntes av kroppsprotein och neurotransmittorer. Långvarig exponering för låga nivåer av fenylalanin och tyrosin i blodet under tidiga barnår har satts i samband med försämrad neurologisk utveckling. Aktiv regim avseende fenylalanin i kosten och totalt proteinintag krävs medan behandling med sapropterindihydroklorid pågår, för att säkerställa adekvat kontroll av nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet och näringsbalansen.

## Hälsoproblem

Läkarkontakt rekommenderas vid sjukdom, eftersom fenylalaninnivåerna i blodet kan stiga.

## Kramper

Försiktighet ska iaktas när sapropterindihydroklorid ordinerar till patienter som får behandling med levodopa. Fall av kramper och förvärrade kramper, ökad retbarhet och irritabilitet har observerats vid samtidig administrering av levodopa och sapropterin hos patienter med BH4-brist (se avsnitt 4.5).

## Utsättning av behandling

Rebound-effekt, definierat som en höjning av fenylalaninnivåerna i blodet över de nivåer som rådde före behandling, kan uppträda då behandlingen avslutas.

## Kaliuminnehåll

### *Sapropterin Dipharma 100 mg pulver till oral lösning*

Detta läkemedel innehåller 0,3 mmol (11,7 mg) kalium per dospåse. Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

### *Sapropterin Dipharma 500 mg pulver till oral lösning*

Detta läkemedel innehåller 1,6 mmol (62,6 mg) kalium per dospåse. Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Även om samtidig administrering av hämmare av dihydrofolatreduktas (t.ex. metotrexat, trimetoprim) inte har studerats, kan sådana läkemedel interferera med BH4-metabolism. Försiktighet rekommenderas när sådana läkemedel används under behandling med sapropterindihydroklorid. BH4 är en kofaktor för kväveoxidsyntetas. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av sapropterindihydroklorid och alla läkemedel, inklusive lokalt administrerade, som orsakar vasodilation genom påverkan på metabolism eller verkan av kväveoxider (NO). Till dessa läkemedel hör klassiska NO-givare (t.ex. glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin), fosfodiesteras typ 5-hämmare (PDE-5-hämmare) samt minoxidil.

Försiktighet skall iaktas vid förskrivning av sapropterindihydroklorid till patienter som behandlas med levodopa. Fall av kramper, förvärrade kramper, ökad retbarhet och irritabilitet har observerats vid samtidig administrering av levodopa och sapropterin hos patienter med BH4-brist.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av sapropterindihydroklorid i gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Sjukdomsassocierad maternell och/eller embryofetal riskdata från studien Maternal Phenylketonuria Collaborative Study på ett måttligt antal graviditeter och levande födselar (mellan 300 och 1 000) hos kvinnor med PKU visade att okontrollerade fenylalaninnivåer över 600 µmol/l är förenade med en mycket hög incidens av neurologiska och kardiella anomalier, tillväxtanomalier och ansiktsdysmorfism.

Fenylalaninnivåerna i blodet hos den blivande modern måste således följas med strikta kontroller före och under graviditet. Om fenylalaninnivåerna hos den blivande modern inte är strikt kontrollerade före och under graviditet kan detta vara skadligt både för modern och fostret. Läkarövervakad begränsning av intaget av fenylalanin i kosten före och under hela graviditeten är förstahandsval vid behandling av denna patientgrupp.

Användning av sapropterindihydroklorid skall övervägas endast om strikt kostregim inte ger tillräcklig sänkning av fenylalaninnivåerna i blodet. Försiktighet måste iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor.

### Amning

Det är inte känt om sapropterin eller dess metaboliter utsöndras i human bröstmjolk. Sapropterindihydroklorid ska inte användas under amning.

### Fertilitet

I prekliniska studier har inga effekter av sapropterin på manlig och kvinnlig fertilitet observerats.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sapropterin Dipharma har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Omkring 35 % av de 579 patienter som var 4 år och äldre och fick behandling med sapropterindihydroklorid (5 till 20 mg/kg/dag) i de kliniska studierna med sapropterin upplevde biverkningar. De mest rapporterade biverkningarna var huvudvärk och rinorré.

I en annan klinisk studie upplevde cirka 30 % av de 27 barn som var under 4 år och fick behandling med sapropterindihydroklorid (10 eller 20 mg/kg/dag) biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna var ”minskning av mängden aminosyra” (hypofenylalaninemi), kräkningar och rinit.

### Lista över biverkningar i tabellform

I de pivotala kliniska studierna och efter marknads lansering av sapropterin har följande biverkningar identifierats.

Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta

( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

#### Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Överkänslighetsreaktioner ( däribland allvarliga allergiska reaktioner) och utslag

#### Metabolism och nutrition

Vanliga: Hypofenylalaninemi

#### Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket vanliga: Rinorré

Vanliga: Faryngolaryngeal smärta, nästäppa, hosta

#### Magtarmkanalen

Vanliga: Diarré, kräkningar, buksmärta, dyspepsi, illamående

Ingen känd frekvens: Gastrit, esofagit

#### Pediatrik population

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad hos barn var i huvudsak desamma som hos vuxna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.](#)

## 4.9 Överdoser

Huvudvärk och yrsel har rapporterats efter administrering av sapropterindihydroklorid i högre dos än den rekommenderade maximala dosen på 20 mg/kg/dag. Behandling av överdosering skall vara symtomriktad. Ett förkortat QT-intervall (-8,32 ms) observerades i en studie med en supratherapeutisk dos av 100 mg/kg (5 ggr den maximala rekommenderade dosen); detta bör beaktas vid behandling av patienter med befintligt förkortat QT-intervall (t.ex. patienter med familjärt kort QT-syndrom).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX07

#### Verkningsmekanism

Hyperfenylalaninemi (HPA) diagnostiseras som en onormal höjning av fenylalaninnivåerna i blodet och orsakas vanligen av autosomala recessiva mutationer i de gener som kodar för fenylalaninhydroxylasenzymet (vad gäller fenylketonuri, PKU) eller för de enzymer som är involverade i biosyntes eller återbildning av 6R-tetrahydrobiopterin (6R-BH4) (vad gäller BH4-brist). BH4-brist är en grupp sjukdomar som härrör från mutationer eller deletioner i de gener som kodar för ett av de fem enzymer som är involverade i biosyntes eller återvinning av BH4. I båda fallen kan fenylalanin inte på ett effektivt sätt omvandlas till aminosyran tyrosin, vilket leder till höjning av fenylalaninnivåerna i blodet.

Sapropterin är en syntetisk version av det naturligt förekommande ämnet 6R-BH4, vilket är en kofaktor till hydroxylaserna för fenylalanin, tyrosin och tryptofan.

Principen bakom tillförsel av sapropterindihydroklorid till patienter med BH4-känslig PKU är att höja aktiviteten hos det defekta fenylalaninhydroxylaset och därigenom öka eller återställa den oxidativa metabolismen av fenylalanin tillräckligt för att minska eller bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet, förebygga eller minska ytterligare fenylalaninackumulering och öka toleransen för fenylalaninintag via kosten.

Principen bakom tillförsel av sapropterindihydroklorid till patienter med BH4-brist är att ersätta de otillräckliga nivåerna av BH4 och därigenom återställa fenylalaninhydroxylaset aktivitet.

### Klinisk effekt

Det kliniska utvecklingsprogrammet i fas III för sapropterin innefattade 2 randomiserade, placebokontrollerade studier på patienter med PKU. Resultaten av dessa studier visar effekten av sapropterin då det gäller att sänka fenylalaninnivåerna i blodet och höja toleransen för fenylalanin i kosten.

Hos 88 individer med dåligt kontrollerad PKU, som hade förhöjda fenylalaninnivåer i blodet vid screening, sänkte sapropterindihydroklorid 10 mg/kg/dag signifikant fenylalaninnivåerna i blodet jämfört med placebo. Vid baslinjen låg fenylalaninnivåerna i blodet för den sapropterinbehandlade gruppen och placebogruppen lika, med genomsnittligt baslinjevärde  $\pm$  SD för fenylalanin i blodet på  $843 \pm 300$   $\mu\text{mol/l}$  respektive  $888 \pm 323$   $\mu\text{mol/l}$ . Den genomsnittliga minskningen  $\pm$  SD från baslinjen av fenylalaninnivåerna i blodet i slutet av den 6 veckor långa studieperioden var  $236 \pm 257$   $\mu\text{mol/l}$  för den sapropterinbehandlade gruppen ( $n=41$ ) jämfört med en ökning på  $2,9 \pm 240$   $\mu\text{mol/l}$  för placebogruppen ( $n=47$ ) ( $p<0,001$ ). För patienter med baslinjevärden på fenylalanin i blodet  $\geq 600$   $\mu\text{mol/l}$ , var det 41,9 % (13/31) av dem som behandlades med sapropterin och 13,2 % (5/38) av dem som behandlades med placebo som hade fenylalaninnivåer i blodet  $<600$   $\mu\text{mol/l}$  i slutet av den 6 veckor långa studieperioden ( $p=0,012$ ).

I en separat 10 veckor lång, placebokontrollerad studie randomiserades 45 PKU-patienter, vars fenylalaninnivåer kontrollerades med stabil fenylalaninreducerad kost (fenylalanin i blod  $\leq 480$   $\mu\text{mol/l}$  vid inträde i studien), 3:1 till behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag ( $n=33$ ) eller placebo ( $n=12$ ). Efter 3 veckors behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag var fenylalaninnivåerna i blodet signifikant minskade, med en genomsnittlig minskning från baslinjen  $\pm$  SD av fenylalaninnivån i blodet inom denna grupp på  $149 \pm 134$   $\mu\text{mol/l}$  ( $p<0,001$ ). Efter 3 veckor fortsatte patienterna både i sapropterin- och placebogruppen med sin fenylalaninreducerade kost, och fenylalaninintaget i kosten ökades eller minskades med hjälp av standardiserade fenylalanintillskott i syfte att bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet på  $<360$   $\mu\text{mol/l}$ . Det förelåg en signifikant skillnad i tolerans för fenylalanin i kosten i sapropteringruppen jämfört med placebogruppen. Den genomsnittliga ökningen  $\pm$  SD i tolerans för fenylalanin i kosten var  $17,5 \pm 13,3$  mg/kg/dag för den grupp som behandlades med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, jämfört med  $3,3 \pm 5,3$  mg/kg/dag för placebogruppen ( $p=0,006$ ). För sapropteringruppen var medelvärdet  $\pm$  SD för total tolerans för fenylalanin i kosten  $38,4 \pm 21,6$  mg/kg/dag under behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, jämfört med  $15,7 \pm 7,2$  mg/kg/dag före behandling.

### Pediatrisk population

Säkerhet, effekt och populationsfarmakokinetik för sapropterin hos pediatrika patienter  $< 7$  år har studerats i två öppna studier

Den första studien var en öppen, randomiserad, kontrollerad multicenterstudie hos barn  $< 4$  år med en bekräftad PKU-diagnos.

56 pediatrika PKU-patienter  $<4$  år randomiserades 1:1 till antingen 10 mg/kg/dag sapropterin i anslutning till en fenylalaninreducerad kost ( $n=27$ ) eller bara en fenylalaninreducerad kost ( $n=29$ ) under en studieperiod på 26 veckor.

Avsikten var att alla patienter skulle hålla fenylalaninnivåerna i blodet inom ett intervall mellan 120 och 360  $\mu\text{mol/l}$  (definierat som  $\geq 120$  till  $< 360$   $\mu\text{mol/l}$ ) genom ett övervakat kostintag under studieperioden på 26 veckor. Om en patients tolerans för fenylalanin efter cirka 4 veckor inte hade ökat med  $>20$  % jämfört med baslinjen ökades dosen sapropterini ett enda steg till 20 mg/kg/dag.

Resultaten av den här studien visade att daglig dosering med 10 eller 20 mg/kg/dag av sapropterini anslutning till en fenylalaninreducerad kost ledde till statistiskt signifikanta förbättringar av toleransen för fenylalanin i kosten jämfört med enbart begränsning av fenylalanin i kosten medan fenylalaninnivåerna i blodet bibehölls inom målintervall ( $\geq 120$  till  $< 360$   $\mu\text{mol/l}$ ). Det justerade medelvärdet för toleransen för fenylalanin i kosten i gruppen som fick sapropterini anslutning till en fenylalaninreducerad kost var 80,6 mg/kg/dag och statistiskt signifikant högre ( $p < 0,001$ ) än det justerade medelvärdet för toleransen för fenylalanin i kosten i gruppen som enbart fick behandling med fenylalaninreducerad kost (50,1 mg/kg/dag). I fortsättningsfasen av den kliniska studien upprätthöll patienterna toleransen för fenylalanin i kosten under den tid de stod på behandling med sapropterin i anslutning till en fenylalanin-reducerad kost och man kunde påvisa att nytta bibehölls i mer än 3,5 år.

Den andra studien var en okontrollerad öppen multicenterstudie utformad för att utvärdera säkerheten och effekten på bibehållandet av neurokognitiv funktion med sapropterin 20 mg/kg/dag i kombination med en fenylalaninreducerad kost hos barn med PKU under 7 års ålder vid studiestart. I del 1 av studien (4 veckor) bedömdes patientens svar på sapropterin. I del 2 av studien (upp till 7 års uppföljning) utvärderades den neurokognitiva funktionen med åtgärder lämpliga för åldern och övervakades den långsiktiga säkerheten hos patienter som svarar på sapropterin. Patienter med tidigare neurokognitiv skada ( $\text{IQ} < 80$ ) exkluderades från studien. Nittiotre patienter registrerades för del 1 och 65 patienter registrerades för del 2, varav 49 (75 %) patienter slutförde studien med 27 (42 %) patienter som bidrog med fullskalig IQ-data (FSIQ) vid år 7.

Genomsnittsindex för kostkontroll upprätthölls till mellan 133  $\mu\text{mol/l}$  och 375  $\mu\text{mol/l}$  blodfenylalanin för alla åldersgrupper vid alla tidpunkter. Vid baslinjen var det genomsnittliga Bayley-III-värdet (102,  $\text{SD}=9,1$ ,  $n=27$ ), WPPSI-III-värdet (101,  $\text{SD}=11$ ,  $n=34$ ) och WISC-IV-värdet (113,  $\text{SD}=9,8$ ,  $n=4$ ) inomgenomsnittet för den normativa populationen.

Bland 62 patienter med minst två FSIQ-bedömningar var den undre gränsen för konfidensintervallet på 95 % i genomsnittlig förändring över en genomsnittlig 2-årsperiod -1,6 poäng, inom den kliniska förväntade variationen på  $\pm 5$  poäng. Inga ytterligare biverkningar identifierades med långtidsanvändning av sapropterin hos barn under 7 år.

Begränsade studier har utförts på patienter under 4 år med BH4-brist med en annan formulering av samma aktiva substans (sapropterin) eller ett oregistrerat BH4-preparat.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Sapropterin absorberas efter oral administrering av den upplösta tablett, och maximal blodkoncentration ( $C_{\text{max}}$ ) uppnås 3 till 4 timmar efter intag på fastande mage. Hastigheten för, och omfattningen av, absorptionen av sapropterin påverkas av föda. Absorptionen av sapropterin är högre efter en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll jämfört med på fastande mage, vilket i genomsnitt resulterar i att 40–85 % högre maximal blodkoncentration uppnås 4 till 5 timmar efter administrering.

Absolut biotillgänglighet eller biotillgänglighet hos människa efter oral administrering är inte känd.

### Distribution

I icke-kliniska studier distribuerades sapropterin primärt till njurarna, binjurarna och levern, vilket bedömdes utifrån nivåerna av totala och reducerade biopterinkoncentrationer. Efter intravenös tillförsel av radioaktivt märkt sapropterin till råttor, visades att radioaktiviteten spreds vidare till foster. Utsöndring av totalt biopterin i mjölk visades hos råttor efter intravenös tillförsel. Hos råttor



observerades ingen ökning av total biopterinkoncentration varken hos foster eller i mjölk efter oral tillförsel av 10 mg/kg sapropterindihydroklorid.

### Metabolism

Sapropterindihydroklorid metaboliseras primärt i levern till dihydrobiopterin och biopterin. Eftersom sapropterindihydroklorid är en syntetisk version av det naturligt förekommande ämnet 6R-BH<sub>4</sub>, kan det rimligen förväntas genomgå samma metabolism, inklusive 6R-BH<sub>4</sub>-återbildning.

### Eliminering

Efter intravenös administrering till råttor utsöndras sapropterindihydroklorid huvudsakligen i urinen. Efter oral administrering elimineras det huvudsakligen i feces, medan en liten andel utsöndras i urinen.

### Populationsfarmakokinetik

Populationsfarmakokinetisk analys av sapropterin som omfattade patienter från födseln till 49 års ålder visade att kroppsvikten är det enda kovariat som avsevärt påverkar clearance eller distributionsvolym.

### Läkemedelsinteraktioner

#### *In vitro*-studier

*In vitro* hämmade inte sapropterin CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5, och inducerade heller inte CYP1A2, 2B6 eller 3A4/5.

Baserat på en *in vitro*-studie föreligger det en risk för att sapropterindihydroklorid hämmar p-glycoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensproteinet (BCRP) i tarmen vid de terapeutiska doserna. Det krävs en högre tarmkoncentration av sapropterin för att hämma BCRP än vad som krävs för P-gp eftersom den hämmande potensen i tarm för BCRP (IC<sub>50</sub>=267 µM) är lägre än för P-gp (IC<sub>50</sub>=158 µM).

#### *In vivo*-studier

Hos friska individer hade administrering av en enkel dos sapropterin vid den maximala terapeutiska dosen på 20 mg/kg ingen effekt på farmakokinetiken för en enkel dos digoxin (P-gp-substrat) som administrerades samtidigt. Baserat på *in vitro*- och *in vivo*-resultaten är det osannolikt att samtidig administrering av sapropterin ökar systemisk exponering för läkemedel som är substrat för BCRP.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi (CNS, respiratoriskt, kardiovaskulärt, urogenitalt) och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Ökad förekomst av förändrad mikroskopisk njurmorfologi (basofili i samlingsrör) observerades hos råttor efter kronisk oral administrering av sapropterindihydroklorid, vid exponeringar på samma nivå som, eller något över, den maximala rekommenderade dosen för människa.

Sapropterin visade sig vara svagt mutagent i bakterieceller, och en ökning av kromosomavvikelser påvisades i lung- och ovarieceller från kinesisk hamster. Sapropterin har dock inte visats vara gentoxiskt i *in vitro*-test med humana lymfocyter och inte heller i *in vivo*-mikrokärntest på mus.

Ingen tumorigen aktivitet observerades i en oral karcinogenicitetsstudie på mus i doser på upp till 250 mg/kg/dag (12,5 till 50 gånger det terapeutiska dosintervallet hos människa).

Kräkningar har observerats både i studier avseende säkerhetsfarmakologi och i allmäntoxicitetsstudier med upprepad dosering. Kräkningarna anses ha samband med pH-värdet i lösningen innehållande

sapropterin.

Ingen tydlig evidens för teratogen aktivitet påvisades hos råtta och kanin i doser på omkring 3 och 10 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa, baserat på kroppsytta.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol (E421)  
Kaliumcitrat (E332)  
Sukralos (E 955)  
Askorbinsyra (E300)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

En dospåse av polyetentereftalat, aluminium och polyetylenlaminat, värmeförseglad på fyra sidor. Det finns en inre rivskåra i dospåsens hörn för att underlätta öppnandet av dospåsen.

Varjekartong innehåller 30 dospåsar.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

#### Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### Hantering

Vid upplösning av Sapropterin Dipharma pulver till oral lösning i vatten, har lösningen ett klart, färglöst till gult utseende. För bruksanvisning, se avsnitt 4.2.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16/02/2022

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Sapropterin Dipharma 100 mg lösliga tabletter

sapropterini dihydrochloridum

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 100 mg sapropterindihydroklorid motsvarande 77 mg sapropterin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

löslig tablett

30 lösliga tabletter

120 lösliga tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas, efter upplösning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

[Endast kartong]  
Sapropterin Dipharma 100 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

[Endast kartong]  
Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

[Endast kartong]  
PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG 100 mg pulver till oral lösning****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Sapropterin Dipharma 100 mg pulver till oral lösning

sapropterini dihydrochloridum

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje dospåse innehåller 100 mg sapropterindihydroklorid motsvarande 77 mg sapropterin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även kalium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till oral lösning

30 dospåsar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas, efter upplösning.

Dospåsar för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/21/1620/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sapropterin Dipharma 100 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**DOSPÅSE 100 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Sapropterin Dipharma 100 mg pulver till oral lösning

sapropterini dihydrochloridum

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Ska sväljas

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG 500 mg pulver till oral lösning****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Sapropterin Dipharma 500 mg pulver till oral lösning

sapropterini dihydrochloridum

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje dospåse innehåller 500 mg sapropterindihydroklorid motsvarande 384 mg sapropterin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även kalium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till oral lösning

30 dospåsar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas, efter upplösning.

Dospåsar för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/21/1620/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sapropterin Dipharma 500 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**DOSPÅSE 500 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Sapropterin Dipharma 500 mg pulver till oral lösning

sapropterini dihydrochloridum

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Ska sväljas

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**



## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Sapropterin Dipharma 100 mg lösliga tabletter** sapropterindihydroklorid(sapropterini dihydrochloridum)

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Sapropterin Dipharma är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Sapropterin Dipharma
3. Hur du tar Sapropterin Dipharma
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sapropterin Dipharma ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Sapropterin Dipharma är och vad det används för**

Sapropterin Dipharma innehåller den aktiva substansen sapropterin som är en syntetisk kopia av en kroppsegen substans som kallas tetrahydrobiopterin (BH4). BH4 krävs för att kroppen ska kunna använda aminosyran fenylalanin, för att bilda en annan aminosyra som heter tyrosin.

Sapropterin Dipharma används för att behandla hyperfenylalaninemi (HPA) eller fenylketonuri (PKU) hos patienter i alla åldrar. HPA och PKU orsakas av onormalt höga nivåer av fenylalanin i blodet, vilket kan vara skadligt. Sapropterin Dipharma sänker nivåerna av dessa ämnen hos vissa patienter som svarar på behandling med BH4 och kan därför bidra till att öka den mängd fenylalanin som kan ingå i kosten.

Detta läkemedel används också för att behandla en ärftlig sjukdom som kallas BH4-brist hos patienter i alla åldrar. Sjukdomen innebär att kroppen inte kan producera tillräckligt med BH4. Med mycket låga BH4-nivåer används inte fenylalanin på rätt sätt, och nivåerna av det stiger vilket får skadliga effekter. Genom att ersätta det BH4 som kroppen inte kan producera sänker Sapropterin Dipharma det skadliga överskottet av fenylalanin i blodet och höjer toleransen för fenylalanin i kosten.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Sapropterin Dipharma**

##### **Ta inte Sapropterin Dipharma**

- om du är allergisk mot sapropterin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Sapropterin Dipharma, särskilt:

- om du är 65 år eller äldre
- om du har problem med njurar eller lever
- om du blivit sjuk. Läkarkontakt rekommenderas vid sjukdom, eftersom fenylalaninnivåerna i blodet då kan stiga

- om du har krampbenägenhet

När du behandlas med Sapropterin Dipharma kommer din läkare att ta blodprover på dig för att se hur mycket fenylalanin och tyrosin du har i blodet och utifrån det besluta om att ändra dosen av Sapropterin Dipharma eller din kost om så behövs.

Du måste fortsätta med din kostbehandling enligt din läkares rekommendationer. Gör inga koständringar utan att först ha kontaktat din läkare. Även om du tar Sapropterin Dipharma, kan du utveckla svåra neurologiska problem om dina fenylalaninnivåer i blodet inte är väl kontrollerade. Läkaren ska fortsätta kontrollera dina fenylalaninnivåer i blodet ofta under behandling med Sapropterin Dipharma **för att säkerställa att dina fenylalaninnivåer i blodet inte är för höga eller för låga.**

### **Andra läkemedel och Sapropterin Dipharma**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala särskilt om för läkaren om du tar:

- levodopa (används för behandling av Parkinsons sjukdom)
- läkemedel för behandling av cancer (t.ex. metotrexat)
- läkemedel för behandling av bakteriella infektioner (t.ex. trimetoprim)
- läkemedel som orsakar vidgning (dilatation) av blodkärl (t.ex. glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitrossid (SNP), molsidomin, minoxidil).

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid kommer din läkare att tala om för dig hur du ska göra för att hålla fenylalaninnivåerna under kontroll. Om dessa inte är strikt kontrollerade innan eller när du blir gravid kan det vara skadligt för dig och för barnet. Din läkare kommer att kontrollera begränsningarna av intaget av fenylalanin i kosten före och under graviditet.

Om den strikta kosten inte ger tillräcklig sänkning av fenylalaninnivåerna i blodet kommer läkaren att överväga om du måste ta detta läkemedel.

Du bör inte ta detta läkemedel om du ammar.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Sapropterin Dipharma förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **Sapropterin Dipharma innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du tar Sapropterin Dipharma**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkares anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

### **Dosering för PKU**

Rekommenderad startdos av Sapropterin Dipharma för patienter med PKU är 10 mg per kg kroppsvikt. Ta Sapropterin Dipharma som daglig engångsdos i samband med måltid för att öka upptaget, och vid samma tid varje dag, helst på morgonen. Din läkare kan justera dosen, vanligtvis till mellan 5 och 20 mg per kg kroppsvikt per dag, beroende på ditt tillstånd.

### **Dosering för BH4-brist**

Rekommenderad startdos av Sapropterin Dipharma för patienter med BH4-brist är 2 till 5 mg per kg kroppsvikt. Ta Sapropterin Dipharma med måltid för att öka upptaget. Dela den totala dagliga

dygnsdosen i 2 eller 3 doser fördelade över dagen. Din läkare kan justera dosen upp till 20 mg per kg kroppsvikt per dag, beroende på ditt tillstånd.

**Tabellen nedan visar ett exempel på hur en korrekt dos räknas ut**

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

#### **Tillförsel av läkemedlet**

För PKU-patienter ges den totala dygnsdosen en gång per dag vid samma tidpunkt varje dag, helst på morgonen.

För patienter med BH4-brist fördelas den totala dygnsdosen på 2 eller 3 doser över dagen.

#### *Användning för alla patienter*

Lägg ordinerat antal tabletter i ett glas eller en kopp med vatten enligt beskrivningen nedan och lös upp dem under omrörning.

Det kan ta några minuter för tabletterna att lösa sig. För att få tabletterna att lösa sig snabbare kan du krossa dem. Små partiklar kan synas i lösningen, men de påverkar inte läkemedlets effekt. Drick den upplösta beredningen av Sapropterin Dipharma i samband med måltid inom 15 till 20 minuter efter färdigställande.

#### *Användning för patienter med en kroppsvikt över 20 kg*

Lägg tabletterna i ett glas eller en kopp (120 till 240 ml) med vatten och lös upp dem under omrörning.

#### *Användning för barn med en kroppsvikt upp till 20 kg*

Dosen baseras på kroppsvikt. Den ändras när barnet växer. Läkaren kommer att berätta för dig:

- hur många tabletter Sapropterin Dipharma som krävs för en dos
- den mängd vatten som behövs för att blanda en dos Sapropterin Dipharma
- den mängd lösning du behöver ge barnet för hans/hennes ordinerade dos.

Barnet ska dricka lösningen i samband med måltid.

Ge barnet ordinerad mängd lösning inom 15 till 20 minuter efter upplösning. Om du inte kan ge barnet dosen inom 15 till 20 minuter efter upplösning av tabletterna måste du bereda en ny lösning eftersom den oanvända lösningen inte ska användas efter 20 minuter.

#### *Föremål du behöver för att bereda och ge barnets dos av Sapropterin Dipharma*

- Det antal tabletter Sapropterin Dipharma som krävs för en dos
- En medicinbägare med markeringar vid 20, 40, 60 och 80 ml
- Ett glas eller en kopp
- En liten sked eller ett rent redskap att röra om med
- Spruta för oral användning med gradering vid varje 1 ml) (10 ml spruta för administrering av volymer upp till 10 ml eller 20 ml spruta för administrering av volymer över 10 ml)

Be läkaren om en medicinbägare för att lösa upp tabletterna och en 10 ml eller 20 ml spruta för oral användning om du inte har dessa.

#### *Steg för att bereda och ta dosen:*

- Lägg ordinerat antal tabletter i medicinbägaren. Håll vatten i medicinbägaren enligt läkarens

anvisningar (t.ex. läkaren har sagt att du ska använda 20 ml för att lösa upp en tablett Sapropterin Dipharma). Kontrollera att mängden vätska stämmer med den mängd läkaren har angett. Rör om med en liten sked eller ett rent redskap tills tablettorna är upplösta.

- Om läkaren har sagt att du bara ska administrera en del av lösningen, placera spetsen på sprutan för oral användning i medicinbägaren. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp den mängd som din läkare har instruerat dig.
- Överför lösningen genom att långsamt trycka på kolven tills all lösning i sprutan för oral användning har överförts till glaset eller koppen som ska användas för administrering (t.ex. om läkaren ha sagt att du ska lösa upp två tabletter Sapropterin Dipharma i 40 ml vatten och administrera 30 ml till barnet, måste du använda 20 ml sprutan två gånger för att dra upp 30 ml (t.ex. 20 ml + 10 ml) lösning och överföra det till glaset eller koppen som ska användas för administrering). Använd en 10 ml spruta för oral användning för administrering av volymer upp till 10 ml eller en 20 ml spruta för administrering av volymer över 10 ml.
- Om barnet är för litet för att dricka ur ett glas eller en kopp kan du ge lösningen via sprutan för oral användning. Dra upp ordinerad volym från lösningen som beretts i läkemedelsbägaren och placera spetsen på sprutan för oral användning i barnets mun. Rikta sprutspetsen mot ena kinden. Tryck långsamt på kolven för att administrera lite i taget, tills all lösning i sprutan är slut.
- Kasta kvarvarande lösning. Ta bort kolven från cylindern på sprutan för oral användning. Tvätta båda delarna på sprutan och medicinbägaren med varmt vatten och låt dem lufttorka. När sprutan är torr sätter du tillbaka kolven i cylindern. Förvara sprutan för oral användning och medicinbägaren fram till nästa användning.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Sapropterin Dipharma**

Om du tar mer Sapropterin Dipharma än du blivit ordinerad kan du drabbas av biverkningar, exempelvis huvudvärk och yrsel. Kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal om du har tagit mer Sapropterin Dipharma än du blivit ordinerad.

#### **Om du har glömt att ta Sapropterin Dipharma**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta nästa dos vid den vanliga tiden.

#### **Om du slutar att ta Sapropterin Dipharma**

Sluta inte använda Sapropterin Dipharma utan att först ha samrått med din läkare, eftersom fenylalaninnivåerna i ditt blod kan stiga.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Ett fåtal fall av allergiska reaktioner ( däribland hudutslag och allvarliga reaktioner) har rapporterats. Frekvensen av dem är inte känd (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

Om du har röda, kliande och upphöjda områden på huden (nässelutslag), rinnande näsa, snabb eller ojämn puls, svullnad i tunga och svalg, nysningar, väsande andning, allvarliga andningssvårigheter eller yrsel kan du ha drabbats av en allvarlig allergisk reaktion av läkemedlet. Om du märker dessa tecken ska du kontakta läkare omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

Huvudvärk och rinnande näsa.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Ont i halsen, nästäppa, hosta, diarré, kräkningar, magont, alltför låga nivåer av fenylalanin i blodprov, matsmältningsbesvär och illamående (se avsnitt 2: "Varningar och försiktighet").

Biverkningar som har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)  
Gastrit (inflammation i magslemhinnan), esofagit (inflammation i matstrupens slemhinna).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Sapropterin Dipharma ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.  
Tillslut burken väl.Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är sapropterindihydroklorid. Varje tablett innehåller 100 mg sapropterindihydroklorid (vilket motsvarar 77 mg sapropterin).
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), krosavidon typ A, kopovidon K28, askorbinsyra (E300), natriumstearylfumarat, riboflavin (E101), vattenfri kolloidal kiseldioxid (E551). Se avsnitt 2. ”Sapropterin Dipharma innehåller natrium”.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Sapropterin Dipharma 100 mg lösliga tabletter är vita till benvita, cirka 10 mm x 3,65 mm rund tablett, präglad med "11" på ena sidan och en skårad linje på andra sidan.  
Skåran är inte avsedd för delning av tablett.

Läkemedlet är förpackat i burkar med barnskyddande förslutning med skruvlock som innehåller torkmedel (kiseldioxid).Varje burk innehåller 30 eller 120 lösliga tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

**Sapropterin Dipharma 100 mg pulver till oral lösning**  
**Sapropterin Dipharma 500 mg pulver till oral lösning**  
sapropterindihydroklorid(sapropterini dihydrochloridum)

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Sapropterin Dipharma är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Sapropterin Dipharma
3. Hur du tar Sapropterin Dipharma
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sapropterin Dipharma ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Sapropterin Dipharma är och vad det används för**

Sapropterin Dipharma innehåller den aktiva substansen sapropterin som är en syntetisk kopia av en kroppsegen substans som kallas tetrahydrobiopterin (BH4). BH4 krävs för att kroppen ska kunna använda aminosyran fenylalanin, för att bilda en annan aminosyra som heter tyrosin.

Sapropterin Dipharma används för att behandla hyperfenylalaninemi (HPA) eller fenylketonuri (PKU) hos patienter i alla åldrar. HPA och PKU orsakas av onormalt höga nivåer av fenylalanin i blodet, vilket kan vara skadligt. Sapropterin Dipharma sänker nivåerna av dessa ämnen hos vissa patienter som svarar på behandling med BH4 och kan därför bidra till att öka den mängd fenylalanin som kan ingå i kosten.

Detta läkemedel används också för att behandla en ärftlig sjukdom som kallas BH4-brist hos patienter i alla åldrar. Sjukdomen innebär att kroppen inte kan producera tillräckligt med BH4. Med mycket låga BH4-nivåer används inte fenylalanin på rätt sätt, och nivåerna av det stiger vilket får skadliga effekter. Genom att ersätta det BH4 som kroppen inte kan producera sänker Sapropterin Dipharma det skadliga överskottet av fenylalanin i blodet och höjer toleransen för fenylalanin i kosten.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Sapropterin Dipharma**

#### **Ta inte Sapropterin Dipharma**

- om du är allergisk mot sapropterin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Sapropterin Dipharma, särskilt:

- om du är 65 år eller äldre
- om du har problem med njurar eller lever
- om du blivit sjuk. Läkarkontakt rekommenderas vid sjukdom, eftersom fenylalaninnivåerna i

- blodet då kan stiga
- om du har krampbenägenhet

När du behandlas med Sapropterin Dipharma kommer din läkare att ta blodprover på dig för att se hur mycket fenylalanin och tyrosin du har i blodet och utifrån det besluta om att ändra dosen av Sapropterin Dipharma eller din kost om så behövs.

Du måste fortsätta med din kostbehandling enligt din läkares rekommendationer. Gör inga koständringar utan att först ha kontaktat din läkare. Även om du tar Sapropterin Dipharma, kan du utveckla svåra neurologiska problem om dina fenylalaninnivåer i blodet inte är väl kontrollerade. Läkaren ska fortsätta kontrollera dina fenylalaninnivåer i blodet ofta under behandling med Sapropterin Dipharma **för att säkerställa att dina fenylalaninnivåer i blodet inte är för höga eller för låga.**

### **Andra läkemedel och Sapropterin Dipharma**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala särskilt om för läkaren om du tar:

- levodopa (används för behandling av Parkinsons sjukdom)
- läkemedel för behandling av cancer (t.ex. metotrexat)
- läkemedel för behandling av bakteriella infektioner (t.ex. trimetoprim)
- läkemedel som orsakar vidgning (dilatation) av blodkärl (t.ex. glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin, minoxidil).

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid kommer din läkare att tala om för dig hur du ska göra för att hålla fenylalaninnivåerna under kontroll. Om dessa inte är strikt kontrollerade innan eller när du blir gravid kan det vara skadligt för dig och för barnet. Din läkare kommer att kontrollera begränsningarna av intaget av fenylalanin i kosten före och under graviditet.

Om den strikta kosten inte ger tillräcklig sänkning av fenylalaninnivåerna i blodet kommer läkaren att överväga om du måste ta detta läkemedel.

Du bör inte ta detta läkemedel om du ammar.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Sapropterin Dipharma förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **Sapropterin Dipharma innehåller kalium**

#### *Sapropterin Dipharma 100 mg pulver till oral lösning*

Detta läkemedel innehåller 0,3 mmol (11,7 mg) kalium per dospåse. Detta bör beaktas av patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

#### *Sapropterin Dipharma 500 mg pulver till oral lösning*

Detta läkemedel innehåller 1,6 mmol (62,6 mg) kalium per dospåse. Detta bör beaktas av patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

## **3. Hur du tar Sapropterin Dipharma**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Sapropterin Dipharma 500 mg är endast avsett för patienter med en kroppsvikt över 25 kg.



### Dosering för PKU

Rekommenderad startdos av Sapropterin Dipharma för patienter med PKU är 10 mg per kg kroppsvikt. Ta Sapropterin Dipharma som daglig engångsdos i samband med måltid för att öka upptaget, och vid samma tid varje dag, helst på morgonen. Din läkare kan justera dosen, vanligtvis till mellan 5 och 20 mg per kg kroppsvikt per dag, beroende på ditt tillstånd.

### Dosering för BH4-brist

Rekommenderad startdos av Sapropterin Dipharma för patienter med BH4-brist är 2 till 5 mg per kg kroppsvikt. Ta Sapropterin Dipharma med måltid för att öka upptaget. Dela den totala dagliga dygnsdosen i 2 eller 3 doser fördelade över dagen. Din läkare kan justera dosen upp till 20 mg per kg kroppsvikt per dag, beroende på ditt tillstånd.

Tabellen nedan visar ett exempel på hur en korrekt dos räknas ut

Kroppsvikt (kg)	Antal 100 mg dospåsar (dosering 10 mg/kg)	Antal 100 mg dospåsar (dosering 20 mg/kg)	Antal 500 mg dospåsar (dosering 10 mg/kg)	Antal 500 mg dospåsar (dosering 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

### Tillförsel av läkemedlet

För PKU-patienter ges den totala dygnsdosen en gång per dag vid samma tidpunkt varje dag, helst på morgonen.

För patienter med BH4-brist fördelas den totala dygnsdosen på 2 eller 3 doser över dagen.

#### Användning för patienter som väger över 20 kg

Säkerställ att du vet vilken dos av Sapropterin Dipharma-pulver som din läkare ordinerat.

#### *Sapropterin Dipharma 100 mg pulver till oral lösning*

För högre doser kan din läkare eventuellt också komma att ordinera Sapropterin Dipharma 500 mg pulver för oral lösning.

#### *Sapropterin Dipharma 500 mg pulver till oral lösning*

För den exakta dosen kan din läkare eventuellt också komma att ordinera Sapropterin Dipharma 100 mg pulver för oral lösning.

Ta reda på om du ska använda Sapropterin Dipharma 100 mg eller 500 mg pulver för oral lösning, eller båda dessa styrkor, för att bereda din dos.

Öppna dospåsen/dospåsarna endast när du är redo att använda dem.

#### *Beredning av läkemedlet*

- Öppna dospåsen/dospåsarna med Sapropterin Dipharma-pulver till oral lösning genom att vika och riva, eller klipp vid den streckade linjen överst på dospåsen.
- Töm innehållet i dospåsen/dospåsarna i 120 ml till 240 ml vatten. När du har löst upp Sapropterin Dipharma pulvret i vatten måste lösningen ha ett klart, färglöst till gult utseende.

#### *Intag av läkemedlet*

- Drink lösningen inom 30 minuter.

#### Användning för barn med en kroppsvikt upp till 20 kg

Använd endast 100 mg dospåsar för att bereda Sapropterin Dipharma för barn med en kroppsvikt upp till 20 kg.

Dosen baseras på kroppsvikt. Den ändras när barnet växer. Läkaren kommer att berätta för dig:

- hur många 100 mg dospåsar Sapropterin Dipharma som krävs för en dos
- den mängd vatten som behövs för att blanda en dos Sapropterin Dipharma
- den mängd lösning du behöver ge barnet för hans/hennes ordinerade dos.

Barnet ska dricka lösningen i samband med måltid.

Ge barnet ordinerad mängd lösning inom 30 minuter efter upplösning av pulvret. Om du inte kan ge barnet dosen inom 30 minuter efter upplösning av pulvret, måste du bereda en ny lösning eftersom den oanvända lösningen inte ska användas efter 30 minuter.

*Föremål du behöver för att bereda och ge barnets dos av Sapropterin Dipharma*

- Det antal Sapropterin Dipharma 100 mg dospåsar som krävs för en dos
- En medicinbägare med markeringar vid 20, 40, 60 och 80 ml
- Ett glas eller en kopp
- En liten sked eller ett rent redskap att röra om med
- Spruta för oral användning med gradering vid varje 1 ml) (10 ml spruta för administrering av volymer upp till 10 ml eller 20 ml spruta för administrering av volymer över 10 ml)

Be läkaren om en medicinbägare för att lösa upp pulvret och en 10 ml eller 20 ml spruta för oral användning om du inte har dessa.

*Steg för att bereda och ta dosen:*

- Lägg ordinerat antal Sapropterin Dipharma 100 mg dospåsar i medicinbägaren. Häll vatten i medicinbägaren enligt läkarens anvisningar (t.ex. läkaren har sagt att du ska använda 20 ml för att lösa upp en dospåse med Sapropterin Dipharma). Kontrollera att mängden vätska stämmer med den mängd läkaren har angett. Rör om med en liten sked eller ett rent redskap tills pulvret löses upp. När du har löst upp pulvret i vatten, måste lösningen ha ett klart, färglöst till gult utseende.
- Om läkaren har sagt att du bara ska administrera en del av lösningen, placera spetsen på sprutan för oral användning i medicinbägaren. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp den mängd som din läkare har instruerat dig.
- Överför lösningen genom att långsamt trycka på kolven tills all lösning i sprutan för oral användning har överförts till glaset eller koppen som ska användas för administrering (t.ex. om läkaren ha sagt att du ska lösa upp två Sapropterin Dipharma 100 mg dospåsar i 40 ml vatten och administrera 30 ml till barnet, måste du använda 20 ml sprutan två gånger för att dra upp 30 ml (t.ex. 20 ml + 10 ml) lösning och överföra det till glaset eller koppen som ska användas för administrering). Använd en 10 ml spruta för oral användning för administrering av volymer upp till 10 ml eller en 20 ml spruta för administrering av volymer över 10 ml.
- Om barnet är för litet för att dricka ur ett glas eller en kopp kan du ge lösningen via sprutan för oral användning. Dra upp ordinerad volym från lösningen som beretts i läkemedelsbägaren och placera spetsen på sprutan för oral användning i barnets mun. Rikta sprutspetsen mot ena kinden. Tryck långsamt på kolven för att administrera lite i taget, tills all lösning i sprutan är slut.
- Kasta kvarvarande lösning. Ta bort kolven från cylindern på sprutan för oral användning. Tvätta båda delarna på sprutan och medicinbägaren med varmt vatten och låt dem lufttorka. När sprutan är torr sätter du tillbaka kolven i cylindern. Förvara sprutan för oral användning och medicinbägaren fram till nästa användning.

### **Om du har tagit för stor mängd av Sapropterin Dipharma**

Om du tar mer Sapropterin Dipharma än du blivit ordinerad kan du drabbas av biverkningar, exempelvis huvudvärk och yrsel. Kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal om du har tagit mer Sapropterin Dipharma än du blivit ordinerad.

### **Om du har glömt att ta Sapropterin Dipharma**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta nästa dos vid den vanliga tiden.

### **Om du slutar att ta Sapropterin Dipharma**

Sluta inte använda Sapropterin Dipharma utan att först ha samrått med din läkare, eftersom fenylalaninnivåerna i ditt blod kan stiga.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Ett fåtal fall av allergiska reaktioner ( däribland hudutslag och allvarliga reaktioner) har rapporterats. Frekvensen av dem är inte känd (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

Om du har röda, kliande och upphöjda områden på huden (nässelutslag), rinnande näsa, snabb eller ojämn puls, svullnad i tunga och svalg, nysningar, väsande andning, allvarliga andningssvårigheter eller yrsel kan du ha drabbats av en allvarlig allergisk reaktion av läkemedlet. Om du märker dessa tecken ska du kontakta läkare omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)  
Huvudvärk och rinnande näsa.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)  
Ont i halsen, nästäppa, hosta, diarré, kräkningar, magont, alltför låga nivåer av fenylalanin i blodprov, matsmältningsbesvär och illamående (se avsnitt 2: ”Varningar och försiktighet”).

Biverkningar som har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)  
Gastrit (inflammation i magslemhinnan), esofagit (inflammation i matstrupens slemhinna).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Sapropterin Dipharma ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på dospåsen och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är sapropterindihydroklorid.  
*Sapropterin Dipharma 100 mg*: varje dospåse innehåller 100 mg sapropterindihydroklorid vilket

motsvarar 77 mg sapropterin.

*Sapropterin Dipharma 500 mg*: varje dospåse innehåller 500 mg sapropterindihydroklorid vilket motsvarar 384 mg sapropterin.

- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), kaliumcitrat (E332), sukralos (E955), askorbinsyra (E300). Se avsnitt 2. ”Sapropterin Dipharma innehåller kalium”.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Pulvret till oral lösning är klart, vitt till gulaktigt. Pulvret är förpackat i dospåsar och varje dospåse innehåller 100 mg eller 500 mg sapropterindihydroklorid.

Förpackningar om 30 dospåsar.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33

65549 Limburg a. d. Lahn

Tyskland

### **Tillverkare**

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

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

<http://www.ema.europa.eu>.