

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sapropterin Dipharma 100 mg liukenevat tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen liukeneva tabletti sisältää 100 mg sapropteriinidihydrokloridia joka (sapropterin dihydrochloride) vastaa 77 mg sapropteriinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Liukeneva tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, noin 10 mm x 3,65 mm, pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”11” ja toisella puolella jakouurre.

Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Sapropterin Dipharma on tarkoitettu hyperfenyylialaninemian (HPA) hoitoon aikuisille ja kaikenikäisille lapsipotilaille, joilla on fenylyketonuria (PKU) ja joille on osoitettu saatavan vaste tällaiselle hoidolle (ks. kohta 4.2).

Sapropterin Dipharma on tarkoitettu myös hyperfenyylialaninemian (HPA) hoitoon aikuisille ja kaikenikäisille lapsipotilaille, joilla on tetrahydrobiopteriinin (BH4) puutos ja joille on osoitettu saatavan vaste tällaiselle hoidolle (ks. kohta 4.2).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Sapropteriinidihydrokloridihoito pitää aloittaa ja hoito on toteutettava PKU:n ja BH4:n puutoksen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Ravinnon sisältämän fenylylaniinin määrän ja proteiinin kokonaissaannin aktiivinen hallinta tällä lääkevalmisteella annetun hoidon aikana on tarpeen veren fenylylaniinitasojen ja ravitsemustasapainon riittävän kontrolloinnin varmistamiseksi.

Koska PKU:sta tai BH4:n puutoksesta johtuva HPA on krooninen tila, on Sapropterin Dipharma tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon hoitovasteen osoittamisen jälkeen (ks. kohta 5.1).

#### Annostus

##### PKU

Sapropteriinidihydrokloridin aloitusannos aikuis- ja lapsipotilaille, joilla on PKU, on 10 mg/kg kehon painoa kerran päivässä. Hoitoa säädetään, yleensä välillä 5-20 mg/kg/vrk, lääkärin määrittelemien sopivien fenylylaniinitasojen saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi.

##### BH4:n puutos

Sapropteriinidihydrokloridin aloitusannos aikuis- ja lapsipotilaille, joilla on BH4:n puutos, on 2-5 mg/kg kehon painoa päivittäisenä kokonaisannoksena. Annosta voidaan säätää aina yhteensä 20 mg/kg/vrk asti.

Sapropterin Dipharma toimitetaan 100 mg:n tabletteina. Kehon painoon perustuva laskennallinen päiväannos tulee pyöristää lähimpään sadan kerrannaiseen. Esimerkiksi laskennallinen annos 401–450 mg tulee pyöristää alaspäin 400 mg:aan, joka vastaa neljää tablettia. Laskennallinen annos 451–499 mg tulee pyöristää ylöspäin 500 mg:aan, joka vastaa viittä tablettia.

#### Annoksen säätäminen

Sapropteriinihoito voi laskea veren fenyylialaniinitasoja terapeuttista tavoitetasoa alemmiksi. Sapropteriinidihydrokloridiannoksen säätäminen tai ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin määrän muuttaminen voi olla tarpeen, jotta saavutetaan ja ylläpidetään terapeuttisella tavoitealueella olevat veren fenyylialaniinitasot.

Veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasot pitää määrittää, erityisesti pediatriasilta potilailta, 1–2 viikon kuluttua jokaisen annoksen säätämisen jälkeen, ja niitä pitää seurata säännöllisesti sen jälkeen hoitavan lääkärin ohjauksessa.

Mikäli sapropteriinidihydrokloridihoidon aikana havaitaan riittämätön veren fenyylialaniinitasojen kontrolli, pitää potilaan sitoutuminen määrättyyn hoitoon ja ruokavaliioon tarkistaa ennen kuin harkitaan sapropteriiniannoksen muuttamista.

Sapropteriinidihydrokloridihoidon saa lopettaa ainoastaan lääkäri valvonnassa. Tiheämpi seuranta voi olla tarpeen, sillä veren fenyylialaniinitasot voivat nousta. Ruokavaliota täytyy tarvittaessa muuttaa veren fenyylialaniinipitoisuuksien pitämiseksi terapeuttisella tavoitealueella.

#### Hoitovasteen määrittäminen

Hoidon mahdollisimman varhainen aloitus on ensiarvoisen tärkeää, jotta estetään jatkuvasti kohonneen veren fenyylialaniinin aiheuttama, neurologisista häiriöistä johtuva palautumattomien kliinisten oireiden ilmeneminen lapsipotilaille, sekä kognitiivisen vajeen ja psykiatristen häiriöiden ilmeneminen aikuisille.

Hoitovaste tälle lääkevalmisteelle määritetään veren fenyylialaniinin pitoisuuden laskun perusteella. Veren fenyylialaniinitasot tulee tarkistaa ennen sapropteriinidihydrokloridin antoa sekä kun lääkevalmistetta on käytetty viikko suositellulla aloitusannoksella. Mikäli veren fenyylialaniinitasojen lasku on riittämätöntä, voidaan annosta nostaa viikoittain aina maksimiin eli 20 mg/kg/vrk saakka, ja jatkaa viikoittaista veren fenyylialaniinipitoisuuksien seurantaa kuukauden ajan. Ravinnosta saatavan fenyylialaniinin määrä tulee pitää vakiona tämän jakson ajan.

Riittävä vaste määritellään  $\geq 30$  prosentin laskuna veren fenyylialaniinitasoissa tai hoitavan lääkärin yksittäiselle potilaalle asettamien terapeuttisten veren fenyylialaniinitavoitteiden saavuttamisena. Potilaita, jotka eivät saavuta tällaista vastetasoa kuukauden kokeiluajana, on pidettävä hoitoon vastaamattomina, eikä heitä tule hoitaa sapropteriinidihydrokloridilla ja sapropteriinidihydrokloridin antaminen on lopetettava.

Kun vaste lääkevalmisteelle on osoitettu, voidaan annosta säätää välillä 5–20 mg/kg/vrk hoitovasteen mukaan.

On suositeltavaa määrittää veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasot 1-2 viikon kuluttua jokaisen annoksen säätämisen jälkeen ja seurata niitä säännöllisesti sen jälkeen hoitavan lääkärin ohjauksessa. Sapropteriinidihydrokloridihoidoa saavien potilaiden pitää jatkaa fenyylialaniinin suhteen rajoitettua ruokavaliota ja käydä säännöllisesti tutkimuksissa (kuten veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasojen, ravintoaineiden saannin sekä psykomotorisen kehityksen seurannassa).

#### Erytisyryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Sapropteriinidihydrokloridin turvallisuutta ja tehoa yli 65 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta iäkkäille potilaille.

##### *Munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

Saproteriinidihydrokloridin turvallisuutta ja tehoa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta tälle potilasryhmälle.

#### *Pediatriset potilaat*

Annostus on sama aikuisille, lapsille ja nuorille.

#### Antotapa

Suun kautta, liuottamisen jälkeen.

Sapropterin Dipharma -tabletit tulee ottaa aterian yhteydessä imeytymisen lisäämiseksi.

Potilailla, joilla on PKU, Sapropterin Dipharma täytyy antaa yhtenä päivittäisenä annoksena samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin.

Jaa potilailla, joilla on BH4:n puutos, päivittäinen kokonaisannos 2 tai 3 osaan päivän mittaan jaettavaksi.

Lääkärin määräämä tablettimäärä laitetaan lasiin tai kuppiin jossa on vettä, ja sekoitetaan kunnes tabletit ovat lienneet. Liukeneminen voi kestää muutaman minuutin. Tabletit voi murskata liukenemisen nopeuttamiseksi. Liuoksessa saattaa näkyä pieniä hiukkasia, mutta ne eivät vaikuta lääkkeen tehoon. Liuos tulee juoda 15-20 minuutin kuluessa.

#### *Potilaat, joiden kehon paino on yli 20 kg*

Lääkärin määräämä tablettimäärä laitetaan lasiin tai kuppiin, jossa on 120-240 ml vettä, ja sekoitetaan kunnes tabletit ovat lienneet.

#### *Lapset, joiden kehon paino on 20 kg tai alle*

Mittavälineet, jotka tarvitaan lääkevalmisteen annosteluun korkeintaan 20 kg painaville lapsille (t.s. lääkemitta, jossa on tilavuusmerkinnät 20, 40, 60, 80 ml:n kohdalla; oraaliseen käyttöön tarkoitettut 10 ml:n ja 20 ml:n mittaruiskut, joissa on tilavuusmerkinnät 1 ml:n välein) eivät sisälly Sapropterin Dipharma -pakkaukseen. Näitä välineitä toimitetaan synnynnäisen aineenvaihduntahäiriön hoitoon erikoistuneisiin lastensairaaloihin, joista niitä annetaan potilaiden huoltajille.

Annoksesta (mg/kg/vrk) riippuva määrä tabletteja liuotetaan taulukoissa 1-4 ilmoitettuun määrään vettä, jolloin annettavan liuoksen tilavuus lasketaan lääkärin määräämän kokonaispäiväannoksen perusteella. Lääkärin määräämä tablettimäärä annosta (2, 5, 10 ja 20 mg/kg/vrk) varten laitetaan lääkekuppiin (jossa on tilavuusmerkinnät 20, 40, 60 ja 80 ml:n kohdalla) taulukoissa 1-4 ilmoitetun vesimäärän kanssa ja sekoitetaan, kunnes tabletit ovat lienneet.

Jos tästä liuoksesta on annettava vain osa, oikea määrä liuosta imetään oraaliseen käyttöön tarkoitettulla mittaruiskulla. Liuos voidaan sitten siirtää toiseen lääkemittaan, josta lääkevalmiste annetaan potilaalle. Vauvoille voidaan käyttää oraaliseen käyttöön tarkoitettua mittaruiskua. ≤ 10 ml:n tilavuuksien antamiseen käytetään oraaliseen käyttöön tarkoitettua 10 ml:n mittaruiskua ja > 10 ml:n tilavuuksien antamiseen oraaliseen käyttöön tarkoitettua 20 ml:n mittaruiskua.

#### **Taulukko 1: annostusohjeet annoksella 2 mg/kg vuorokaudessa korkeintaan 20 kg painaville lapsille**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos (mg/vrk)</b>	<b>Liuetettävien tablettien lukumäärä (vain 100 mg:n vahvuus)</b>	<b>Liuetus-tilavuus (ml)</b>	<b>Annettavan liuoksen tilavuus (ml)*</b>
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

\*Osoittaa päivittäisen kokonaisannoksen määrän.

Hävitä käyttämätön liuos 20 minuutin kuluessa tabletin liuottamista varten.

**Taulukko 2: annostusohjeet annoksella 5 mg/kg vuorokaudessa korkeintaan 20 kg painaville lapsille**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos (mg/vrk)</b>	<b>Liuetettavien tablettien lukumäärä (vain 100 mg:n vahvuus)</b>	<b>Liutus-tilavuus (ml)</b>	<b>Annettavan liuoksen tilavuus (ml)*</b>
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

\*Osoittaa päivittäisen kokonaisannoksen määrän.

Hävitä käyttämätön liuos 20 minuutin kuluessa tabletin liuottamista varten

**Taulukko 3: annostusohjeet annoksella 10 mg/kg vuorokaudessa korkeintaan 20 kg painaville lapsille**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos (mg/vrk)</b>	<b>Liuetettavien tablettien lukumäärä (vain 100 mg:n vahvuus)</b>	<b>Liutus-tilavuus (ml)</b>	<b>Annettavan liuoksen tilavuus (ml)*</b>
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

\*Osoittaa päivittäisen kokonaisannoksen määrän.

Hävitä käyttämätön liuos 20 minuutin kuluessa tabletin liuottamista varten

#### **Taulukko 4: annostusohjeet annoksella 20 mg/kg vuorokaudessa korkeintaan 20 kg painaville lapsille**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos (mg/vrk)</b>	<b>Liuetettävien tablettien lukumäärä (vain 100 mg:n vahvuus)</b>	<b>Liutus-tilavuus (ml)</b>	<b>Annettavan liuoksen tilavuus (ml)*</b>
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

\*Osoittaa päivittäisen kokonaisannoksen määrän.

Hävitä käyttämätön liuos 20 minuutin kuluessa tabletin liuottamista varten

Oraaliseen käyttöön tarkoitetun mittaruiskun mäntä irrotetaan säiliöstä puhdistamista varten. Oraaliseen käyttöön tarkoitetun mittaruiskun molemmat osat sekä lääkemitta pestään lämpimällä vedellä ja niiden annetaan ilmakeiviksi. Kun oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku on kuiva, mäntä asetetaan takaisin säiliöön. Oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku ja lääkemitta säilytetään seuraavaa käyttökertaa varten.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Saanti ruokavaliosta

Saproteriinidihydrokloridihoitoa saavien potilaiden tulee jatkaa fenyylialaniinin suhteen rajoitettua ruokavaliota ja käydä säännöllisesti tutkimuksissa (kuten veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasojen, ravintoaineiden saannin sekä psykomotorisen kehityksen seurannassa).

##### Veren matalat fenyylialaniini- ja tyrosiinipitoisuudet

Pysyvät tai toistuvat häiriöt fenyylialaniini-tyrosiini-dihydroksi-L-fenyylialaniini (DOPA) -metaboliareitissä voivat johtaa puutteelliseen kehon proteiini- ja neurotransmitterisynteesiin. Pitkäaikainen altistuminen veren matalille fenyylialaniini- ja tyrosiinitasoille varhaislapsuudessa on yhdistetty hermoston heikentyneeseen kehitykseen. Ravinnon sisältämän fenyylialaniinin määrän ja proteiinin kokonaissaannin aktiivinen hallinta Saproteriinidihydrokloridihoidon aikana on tarpeen veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasojen sekä ravitsemustasapainon riittävän kontrolloinnin varmistamiseksi.

##### Terveydentilan häiriöt

Yhteydenotto lääkäriin sairauden yhteydessä on suositeltavaa, sillä veren fenyylialaniinitasot voivat nousta.

##### Kouristukset

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä saproteriinidihydrokloridia potilaille, joita hoidetaan levodopalla. Kouristustapauksia, kouristuskohautusten pahenemista, lisääntyneitä kiihtyvyyttä ja ärtyneisyyttä on havaittu, kun levodopaa ja saproteriinia on annettu samanaikaisesti potilaille, joilla on BH4:n puutos (ks. kohta 4.5).

##### Hoidon lopettaminen

Kimmovaste (rebound-ilmiö), määriteltynä veren fenyylialaniinitasojen nousuna ennen hoidon aloittamista esiintyneitä tasoja korkeammiksi, on mahdollinen hoidon lopettamisen jälkeen.

##### Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Vaikka dihydrofolaattireduktaasin estäjien (esim. metotreksaatti, trimetopriimi) samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu, voivat tällaiset lääkevalmisteet häiritä BH4:n metaboliaa. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä tällaisia lääkevalmisteita samanaikaisesti saproteriinidihydrokloridin kanssa.

BH4 on typpioksidisyntetaasin kofaktori. On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta käytettäessä saproteriinidihydrokloridia samanaikaisesti vasodilatoivien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien paikallisesti käytettävät valmisteet, jotka vaikuttavat typpioksidin (NO) metaboliaan tai toimintaan, kuten klassiset NO:n luovuttajat (esim. glyceryylitrinitraatti (GTN), isosorbiditrinitraatti (ISDN), natriumnitroprussidi (NNP), molsidomiini), fosfodiesteriini-tyyppi 5:n (PDE-5) estäjät sekä minoksidiiili.

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä saproteriinidihydrokloridia potilaille, joita hoidetaan levodopalla. Kouristustapauksia, kouristuksien pahenemista, lisääntyneitä kiihtymystä ja ärtyneisyyttä on havaittu annettaessa samanaikaisesti levodopaa ja saproteriinia potilaille, joilla on BH4:n puutos.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

On vain vähän tietoja saproteriinidihydrokloridin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen.

Sairauteen liittyvästä äidin ja/tai alkion tai sikiön riskistä on saatavissa tietoja Maternal Phenylketonuria Collaborative Study -tutkimuksesta kohtalaisen laajasta määrästä (300-1000) raskauksia ja elävänä syntyneitä naisilla, joilla oli fenyyliketonuriaa (PKU). Tutkimuksesta saadut tiedot osoittivat, että yli 600 µmol/l:n kontrolloimattomat fenyylialaniinin pitoisuudet ovat yhteydessä hermoston, sydämen ja kasvun anomalioiden sekä kasvojen epämuodostumien hyvin suureen ilmaantuvuuteen.

Äidin veren fenyylialaniinipitoisuuksia on siksi kontrolloitava tarkoin ennen raskautta ja sen aikana. Jos äidin fenyylialaniinipitoisuuksia ei kontrolloida tarkoin ennen raskautta ja sen aikana, sillä voi olla vahingollisia vaikutuksia äidille ja sikiölle. Ensisijainen hoitomuoto tälle potilasryhmälle on lääkärin valvoma ravinnosta saatavan fenyylialaniinin rajoittaminen ennen raskautta ja koko raskauden ajan.

Saproteriinidihydrokloridin käyttöä tulee harkita vasta mikäli tarkka ravinnon hallinta ei laske riittävästi veren fenyylialaniinitasoa. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö saproteriini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Saproteriinidihydrokloridia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Saproteriinilla ei havaittu prekliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia miesten tai naisten hedelmällisyyteen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Saproteriinidihydrokloridilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Haittavaikutuksia esiintyi noin 35 %:lla niistä 579 potilaasta, jotka ovat 4-vuotiaita tai sitä vanhempia ja jotka saivat saproteriinidihydrokloridihoitoa (5-20 mg/kg/vrk) saproteriinin kliinisissä tutkimuksissa. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat päänsärky ja rinorea.

Yhdessä kliinisessä jatkotutkimuksessa haittavaikutuksia esiintyi noin 30 %:lla niistä 27 lapsesta, jotka olivat alle 4-vuotiaita ja jotka saivat saproteriinidihydrokloridihoitoa (10 tai 20 mg/kg/vrk). Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat ”aminohappopitoisuuden alentuminen” (hypofenyylialaninemia), oksentelu ja riniitti.

### Haittavaikutustaulukko

Saproteriinilla tehdyissä kliinisissä avaintutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisen kokemuksen perusteella on identifioitu seuraavat haittavaikutukset.



Raportoidut haittavaikutukset on esitetty seuraavan esiintyvyyden mukaan:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Yliherkkyysoireet (mukaan lukien vakavat allergiset reaktiot) ja ihottuma

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: Hypofenyylialaninemia

#### Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin yleinen: Rinorea

Yleinen: Nielun ja kurkunpään kipu, nenän kongestio, yskä

#### Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ripuli, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia, pahoinvointi

Tuntematon: Gastriitti, esofagiitti

#### Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyys, tyyppi ja vaikeusaste olivat lapsilla olennaisesti samankaltaiset kuin aikuisilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Päänsärkyä ja huimausta on raportoitu suosittelun päivittäisen enimmäisannoksen 20 mg/kg/vrk ylittävän soproteriinidihydrokloridin annon jälkeen. Yliannostuksen hoito tulisi kohdentaa oireisiin. QT-intervallin (-8,32 ms) lyheneminen havaittiin tutkimuksessa, jossa oli yksi supratherapeuttinen annos 100 mg/kg (5 kertaa suurin suositeltu annos). Tämä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on olemassa oleva lyhentynyt QT-intervalli (esim. potilaat, joilla on perinnöllinen lyhyt QT -oireyhtymä).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut ruoansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, muut ruoansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX07

#### Vaikutusmekanismi

Hyperfenyylialaninemia (HPA) diagnosoidaan veren fenyylialaniinitasojen epänormaalin kohoamisen perusteella, ja se johtuu yleensä fenyylialaniinihydroksylaasientsyymiä (fenyyliketoniuriassa, PKU) tai 6R-tetrahydrobiopteriniin (6R-BH4) biosynteesiin tai regeneraatioon osallistuvia entsyymejä (BH4-puutoksessa) koodittavien geenien autosomaalisista resessiivisistä mutaatioista. BH4-puutos on ryhmä häiriöitä, jotka johtuvat mutaatioista tai deleetioista geneeissä, jotka koodittavat jotain viidestä BH4:n biosynteesiin tai kierrätykseen osallistuvasta entsyymistä. Molemmista tapauksista fenyylialaniinia ei voida muuttaa tehokkaasti tyrosiiniaminohapoksi, mikä johtaa veren fenyylialaniinitasojen kohoamiseen.

Sapropteriini on synteettinen muoto luonnollisesti esiintyvistä 6R-BH4:stä, joka on fenyylialaniini-, tyrosiini- ja tryptofaanihydroksylaasin kofaktori.

Sapropteriinidihydrokloridin antamisella potilaille, joilla on BH4-hoitoon vastaava PKU, pyritään lisäämään vajaatoimintaisen fenyylialaniinihydroksylaasin aktiivisuutta, ja sitä kautta lisäämään tai palauttamaan fenyylialaniinin oksidatiivista metaboliaa, jotta se olisi riittävä alentamaan tai ylläpitämään veren fenyylialaniinitasoa, estämään tai alentamaan fenyylialaniinin lisäkertymistä ja lisäämään ravinnosta saatavan fenyylialaniinin siedettävyyttä. Antamalla sapropteriinidihydrokloridia potilaille, joilla on BH4-puutos, pyritään korvaamaan riittämättömät BH4-tasot ja sitä kautta palauttamaan fenyylialaniinihydroksylaasin aktiivisuus.

### Kliininen teho

Sapropteriinin faasi III -kehitysohjelma käsitti kaksi satunnaistettua plasebo-kontrolloitua tutkimusta, jotka tehtiin PKU-potilaille. Näiden tutkimusten tulokset osoittavat sapropteriinin tehon veren fenyylialaniinitasojen laskemisessa ja ravinnosta saatavan fenyylialaniinin siedettävyyden lisäämisessä.

88 potilaassa, joilla oli huonosti kontrolloitu PKU ja kohonneet veren fenyylialaniinitasot seurantavaiheessa, sapropteriinidihydrokloridi 10 mg/kg/vrk laski merkitsevästi veren fenyylialaniinitasoa plaseboon verrattuna. Veren fenyylialaniinin lähtötasot olivat samankaltaiset sapropteriinihoitoa ja plaseboa saaneiden ryhmässä, fenyylialaniinin lähtötasojen keskiarvot  $\pm$  SD olivat vastaavasti  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$  ja  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$ . Kuusi viikkoa kestäneen tutkimuksen lopussa veren fenyylialaniinipitoisuuden lasku (keskiarvo  $\pm$  SD) lähtötasosta oli  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$  sapropteriinilla hoidettujen ryhmässä (n=41), verrattuna  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$  nousuun plasebo-ryhmässä (n=47) ( $p < 0,001$ ). Niistä potilaista, joilla veren fenyylialaniinin lähtötasot olivat  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ , 41,9 %:lla (13/31) sapropteriinilla hoidetuista ja 13,2 %:lla (5/38) plasebolla hoidetuista potilaista veren fenyylialaniinitasot olivat kuusi viikkoa kestäneen tutkimuksen lopussa  $< 600 \mu\text{mol/l}$  ( $p=0,012$ ).

Erillisessä 10 viikkoa kestäneessä plasebo-kontrolloidussa tutkimuksessa 45 PKU-potilasta, joiden veren fenyylialaniinitasoa kontrolloitiin vakiintuneella fenyylialaniinin suhteen rajoitetulla ruokavaliolla (veren fenyylialaniini  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$  tutkimukseen mukaantulovaiheessa), satunnaistettiin 3:1 sapropteriinidihydrokloridihoidolle 20 mg/kg/vrk (n=33) tai plasebolle (n=12). Kolmen viikon sapropteriinidihydrokloridihoidon jälkeen annoksella 20 mg/kg/vrk veren fenyylialaniinitasot olivat laskeneet merkitsevästi; veren fenyylialaniinitason lasku (keskiarvo  $\pm$  SD) lähtötilanteesta oli tässä ryhmässä  $149 \mu\text{mol/l} \pm 134 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). Kolmen viikon jälkeen sekä sapropteriinihoitoa että plaseboa saaneet ryhmät jatkoivat fenyylialaniinin suhteen rajoitettua ruokavaliotaan, ja ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin määrää suurennettiin tai pienennettiin käyttämällä standardoituja fenyylialaniinilisäravinteita, tavoitteena ylläpitää veren fenyylialaniinipitoisuus  $< 360 \mu\text{mol/l}$ . Ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin määrän siedettävyydessä oli merkitsevä ero sapropteriinihoitoa saaneiden ryhmässä verrattuna plaseboa saaneiden ryhmään. Lisäys ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin siedettävyydessä oli  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/mg/vrk}$  (keskiarvo  $\pm$  SD) sapropteriinidihydrokloridihoidon annoksella 20 mg/mg/vrk saaneiden ryhmässä, verrattuna plasebo-ryhmän lisäykseen  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/vrk}$  ( $p=0,006$ ). Sapropteriinihoitoa saaneiden ryhmässä ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin siedettävyyttä oli  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/vrk}$  (keskiarvo  $\pm$  SD) sapropteriinidihydrokloridihoidon aikana annoksella 20 mg/kg/vrk, verrattuna  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/vrk}$  ennen hoidon aloitusta.

## Pediatriset potilaat

Saproteriinin turvallisuutta, tehoa ja populaatiofarmakokinetiikkaa < 7-vuotiailla pediatriisilla potilailla tutkittiin kahdessa avoimessa tutkimuksessa.

Ensimmäinen tutkimus oli avoin, satunnaistettu, kontrolloitu monikeskustutkimus < 4-vuotiailla lapsilla, joilla oli vahvistettu PKU-diagnoosi.

56 pediatria, < 4-vuotiaasta PKU-potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 10 mg/kg/vrk saproteriinia yhdistettynä fenyylialaniinin suhteen rajoitettuun ruokavalioon (n=27) tai noudattamaan pelkästään fenyylialaniinin suhteen rajoitettua ruokavaliota (n=29) 26 viikkoa kestävä tutkimuksen ajan.

Tavoitteena oli pitää kaikkien potilaiden veren fenyylialaniinitasot vaihteluvälillä 120-360 µmol/l (määritelmän mukaan  $\geq 120$ -< 360 µmol/l) valvotun ruokavalion avulla 26 viikkoa kestävä tutkimusjakson aikana. Jos potilaan fenyylialaniinitoleranssi ei ollut noin 4 viikon jälkeen noussut >20 % lähtötilanteeseen nähden, saproteriiniannos nostettiin kerralla 20 mg/kg/vrk.

Tutkimuksen tulokset osoittivat, että pidettäessä veren fenyylialaniinitasoa tavoitteena olevalla vaihteluvälillä ( $\geq 120$ -< 360 µmol/l), päivittäinen 10 tai 20 mg/kg/vrk annos saproteriinia yhdistettynä fenyylialaniinin suhteen rajoitettuun ruokavalioon paransi fenyylialaniinin ravitsemuksellista siedettävyyttä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna pelkästään fenyylialaniinin suhteen rajoitetun ruokavalion noudattamiseen. Korjattu keskimääräinen fenyylialaniinin ravitsemuksellinen toleranssi hoitoryhmässä, joka sai saproteriinia yhdistettynä fenyylialaniinin ruokavaliorajoitukseen, oli 80,6 mg/kg/vrk, mikä oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi arvo (p < 0,001) kuin hoitoryhmässä, joka sai pelkästään ravitsemuksellista fenyylialaniinihoitoa (50,1 mg/kg/vrk). Kliinisen tutkimuksen jatkovaiheessa potilaiden ruokavalion fenyylialaniinin siedettävyyttä säilyi, kun potilaat saivat saproteriinihoitoa yhdistettynä fenyylialaniinirajoitettuun ruokavalioon, mikä osoitti hyödyn säilyvän yli 3,5 vuotta.

Toinen tutkimus oli kontrolloimaton, avoin monikeskustutkimus, jossa saproteriiniannoksen 20 mg/kg/vrk ja fenyylialaniinin ruokavaliorajoituksen yhdistelmän turvallisuutta ja vaikutusta neurokognitiivisten toimintojen säilymiseen arvioitiin PKU:ta sairastavilla lapsilla, jotka olivat tutkimukseenottovaiheessa alle 7 vuoden ikäisiä. Tutkimuksen vaiheessa 1 (4 viikkoa) arvioitiin potilaiden vastetta saproteriinihoitoon. Tutkimuksen vaiheessa 2 (enintään 7 vuoden seuranta) arvioitiin neurokognitiivisia toimintoja iänmukaisilla menetelmillä ja seurattiin pitkäaikaisturvallisuutta saproteriinihoitoon vastanneilla potilailla. Potilaat, joiden neurokognitiiviset toiminnot olivat ennestään heikentyneet (älykkyydosamäärä < 80) suljettiin pois tutkimuksesta. Vaiheeseen 1 rekisteröitiin 93 potilasta ja vaiheeseen 2 rekisteröitiin 65 potilasta, joista 49 (75 %) suoritti tutkimuksen loppuun ja 27:sta (42 %) saatiin Full Scale IQ (FSIQ) -tiedot vuoden 7 kohdalla.

Ruokavalion hallinnan keski-indeksit pysyivät välillä 133–375 µmol/l (veren fenyylialaniini) kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa aikapisteissä. Lähtötilanteessa keskimääräiset Bayley-III-pisteet (102, SD = 9,1, n = 27), WPPSI-III-pisteet (101, SD = 11, n = 34) ja WISC-IV-pisteet (113, SD = 9,8, n = 4) olivat normaaliväestön keskimääräisellä viitealueella.

Niillä 62 potilaalla, joille oli tehty vähintään kaksi FSIQ-arviointia, keskimuutoksen 95 %:n luottamusvälin alaraja 2 vuoden keskimääräisen ajanjakson aikana oli -1,6 pistettä, mikä on kliinisesti odotettavissa olevan  $\pm 5$  pisteen vaihtelun puitteissa. Saproteriinin pitkäaikaisen käytön yhteydessä alle 7-vuotiailla lapsilla ei havaittu uusia haittavaikutuksia.

Alle 4-vuotiaille potilaille, joilla on BH4:n puutos, on tehty pieniä tutkimuksia käyttäen saman vaikuttavan aineen (saproteriini) toista tuotemuotoa tai rekisteröimätöntä BH4-valmistetta.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Saproteriini imeytyy liuotetun tabletin nielemisen jälkeen, ja veren maksimipitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutetaan 3-4 tunnin kuluttua ottamisesta paastotilassa. Ruoka vaikuttaa saproteriinin imeytymisen nopeuteen ja määrään. Saproteriinin imeytyminen on suurempaa rasvaisen, kaloripitoisen aterian jälkeen paastoon verrattuna, mikä johtaa keskimäärin 40-85% korkeampiin veren maksimipitoisuuksiin 4-5 tuntia annon jälkeen.

Absoluuttista biologista hyötyosuutta tai biologista hyötyosuutta ihmisen elimistössä annon jälkeen ei tiedetä.

#### Jakautuminen

Ei-kliinisissä tutkimuksissa saproteriini jakautui pääasiassa munuaisiin, lisämunuaisiin ja maksaan määritettyinä biopteriinin kokonaistasojen ja pelkistyneen biopteriinin konsentraatioiden perusteella. Kun radioaktiivisesti leimattua saproteriinia annettiin rotille laskimoon, havaittiin radioaktiivisuuden pääsevän sikiöihin. Kokonaisbiopteriinin erittyminen rottien maitoon osoitettiin laskimoon annon jälkeen. Sikiön tai maidon kokonaisbiopteriinin pitoisuuksissa ei havaittu nousua, kun saproteriinidihydrokloridia annettiin 10 mg/kg suun kautta rotille.

#### Biotransformaatio

Saproteriinidihydrokloridi metaboloituu pääasiassa maksassa dihydrobiopteriiniksi ja biopteriiniksi. Koska saproteriinidihydrokloridi on synteettinen muoto luonnollisesti esiintyvistä 6R-BH<sub>4</sub>:stä on perusteltua olettaa, että se metaboloituu samalla tavalla, mukaan lukien 6R-BH<sub>4</sub>:n regeneraatio.

#### Eliminaatio

Laskimoon annettu saproteriinidihydrokloridi erittyy rottien elimistössä pääasiassa virtsaan. Oraalisen annon jälkeen se eliminoituu pääasiassa ulosteen kautta ja pieni osa erittyy virtsaan.

#### Populaatiofarmakokinetiikka

Saproteriinin populaatiofarmakokineettinen analyysi potilailla, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä 49-vuotiaaseen, osoitti, että kehon paino on ainoa puhdistumaan ja jakaantumistilavuuteen merkittävästi vaikuttanut muuttuja.

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

##### *In vitro* -tutkimukset

Saproteriini ei estänyt *in vitro* seuraavia CYP450-isoentsyymejä: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 tai CYP3A4/5 eikä indusoinut CYP1A2:ta, 2B6:ta tai 3A4/5:tä.

*In vitro* -tutkimuksen perusteella saproteriinidihydrokloridi saattaa inhiboida p-glykoproteiinia (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinia (BCRP) suolessa terapeuttisilla annoksilla. BCRP:n estoon tarvitaan suurempi saproteriinipitoisuus suolistossa kuin P-gp:n estoon, sillä suolistossa BCRP:n eston voimakkuus ( $IC_{50}=267 \mu M$ ) on heikompi kuin P-gp:n ( $IC_{50}=158 \mu M$ ).

##### *In vivo* -tutkimukset

Terveillä henkilöillä yhden saproteriinikerta-annoksen antaminen terapeuttisella enimmäisannostasolla 20 mg/kg ei vaikuttanut samanaikaisesti annetun digoksiinikerta-annoksen (P-gp:n substraatti) farmakokinetiikkaan. *In vitro*- ja *in vivo* -tulosten perusteella saproteriinin yhteiskäyttö ei todennäköisesti lisää systeemistä altistusta lääkkeille, jotka ovat BCRP:n substraatteja.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta (keskushermosto, hengityselimet, kardiovaskulaarinen, genitourinaarinen) ja lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla havaittiin mikroskooppisten muutosten lisääntynyt esiintyvyys munuaisten morfologiassa (kokoojaputken basofilia) saproteriinidihydrokloridin pitkäaikaisen oraalisen annon seurauksena käytettäessä ihmiselle suositeltavaa maksimiannosta tai hieman sitä korkeampaa annosta.

Saproteriinin havaittiin olevan lievästi mutageeninen bakteerisoluisissa, ja kiinanhamsterin keuhko- ja munasarjasoluissa havaittiin kromosomipoikkeamien lisääntynyt esiintyvyys. Saproteriinin ei ole kuitenkaan osoitettu olevan genotoksinen ihmisen lymfosyyteillä tehdyissä *in vitro* -kokeissa eikä hiiren pikkutumakokeissa *in vivo*.

Hiirillä tehdyssä oraalisessa karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu tuumorigeenistä aktiivisuutta aina annokseen 250 mg/kg/vrk saakka (12,5-50 kertaa ihmisen terapeutinen annosalue).

Sekä farmakologisista turvallisuutta että toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa havaittiin oksentelua. Oksentelun katsotaan liittyvän saproteriinia sisältävän liuoksen pH-arvoon.

Rotilla ja kaneilla ei ole havaittu selvää todistetta teratogeenisestä aktiivisuudesta annoksilla, jotka ovat noin 3-10-kertaisia ihmisen suositeltuun maksimiannokseen nähden, kehon pinta-alaan perustuen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E421)  
Krospovidoni tyyppi A  
Kopovidoni K 28  
Askorbiinihappo (E300)  
Natriumstearyylifumaraatti  
Riboflaviini (E101)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä pullo tiiviisti suljettuna kosteudelta suojaamiseksi.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskootti)**

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on lapsiturvallinen kuivausainetta sisältävä ruuvikorkki.

Jokainen pullo sisältää 30 tai 120 liukenevaa tablettia. Pahvikotelossa on yksi purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### Käsittely

Käyttöohjeet: ks. kohta 4.2.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16/02/2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sapropterin Dipharma 100 mg jauhe oraaliliuosta varten  
Sapropterin Dipharma 500 mg jauhe oraaliliuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Sapropterin Dipharma 100 mg jauhe oraaliliuosta varten

Jokainen annospussi sisältää 100 mg sapropteriinidihydrokloridia joka (sapropterin dihydrochloride) vastaa 77 mg sapropteriinia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen annospussi sisältää 0,3 mmol (11,7 mg) kaliumia.

### Sapropterin Dipharma 500 mg jauhe oraaliliuosta varten

Jokainen annospussi sisältää 500 mg sapropteriinidihydrokloridia joka (sapropterin dihydrochloride) vastaa 384 mg sapropteriinia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen annospussi sisältää 1,6 mmol (62,6 mg) kaliumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraaliliuosta varten

Valkoinen tai kellertävä jauhe

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Sapropterin Dipharma on tarkoitettu hyperfenyylialaninemian (HPA) hoitoon aikuisille ja kaikenikäisille lapsipotilaille, joilla on fenyylimetonuria (PKU) ja joille on osoitettu saatavan vaste tällaiselle hoidolle (ks. kohta 4.2).

Sapropterin Dipharma on tarkoitettu myös hyperfenyylialaninemian (HPA) hoitoon aikuisille ja kaikenikäisille lapsipotilaille, joilla on tetrahydrobiopteriinin (BH4) puutos ja joille on osoitettu saatavan vaste tällaiselle hoidolle (ks. kohta 4.2).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Sapropteriinidihydrokloridihoito pitää aloittaa ja hoito on toteutettava PKU:n ja BH4:n puutoksen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Ravinnon sisältämän fenyylialaniinin määrän ja proteiinin kokonaissaannin aktiivinen hallinta tällä lääkevalmisteella annetun hoidon aikana on tarpeen veren fenyylialaniinitasojen ja ravitsemustasapainon riittävän kontrolloinnin varmistamiseksi.

Koska PKU:sta tai BH4:n puutoksesta johtuva HPA on krooninen tila, on Sapropterin Dipharma tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon hoitovasteen osoittamisen jälkeen (ks. kohta 5.1).

## Annostus

### PKU

Saproteriinidihydrokloridin aloitusannos aikuis- ja lapsipotilaille, joilla on PKU, on 10 mg/kg kehon painoa kerran päivässä. Hoitoa säädetään, yleensä välillä 5-20 mg/kg/vrk, lääkärin määrittelemien sopivien fenyylialaniinitasojen saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi.

### BH4:n puutos

Saproteriinidihydrokloridin aloitusannos aikuis- ja lapsipotilaille, joilla on BH4:n puutos, on 2–5 mg/kg kehon painoa päivittäisenä kokonaisannoksena. Annosta voidaan säätää aina yhteensä 20 mg/kg/vrk asti.

Potilailla, joiden kehon paino on yli 20 kg, kehon painoon perustuva laskennallinen päiväannos tulee pyöristää lähimpään 100 mg:n kerrannaiseen.

### Annoksen säätäminen

Saproteriinihoito voi laskea veren fenyylialaniinitasoja terapeuttista tavoitetasoa alemmiksi. Saproteriinidihydrokloridiannoksen säätäminen tai ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin määrän muuttaminen voi olla tarpeen, jotta saavutetaan ja ylläpidetään terapeuttisella tavoitealueella olevat veren fenyylialaniinitasot.

Veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasot pitää määrittää, erityisesti pediatriasilta potilailta, 1–2 viikon kuluttua jokaisen annoksen säätämisen jälkeen, ja niitä pitää seurata säännöllisesti sen jälkeen hoitavan lääkärin ohjauksessa.

Mikäli saproteriinidihydrokloridihoidon aikana havaitaan riittämätön veren fenyylialaniinitasojen kontrolli, pitää potilaan sitoutuminen määrättyyn hoitoon ja ruokavalioon tarkistaa ennen kuin harkitaan saproteriiniannoksen muuttamista.

Hoidon saa lopettaa ainoastaan lääkärin valvonnassa. Tiheämpi seuranta voi olla tarpeen, sillä veren fenyylialaniinitasot voivat nousta. Ruokavaliota täytyy tarvittaessa muuttaa veren fenyylialaniinipitoisuuksien pitämiseksi terapeuttisella tavoitealueella.

### Hoitovasteen määrittäminen

Hoidon mahdollisimman varhainen aloitus on ensiarvoisen tärkeää, jotta estetään jatkuvasti kohonneen veren fenyylialaniinin aiheuttama, neurologisista häiriöistä johtuva palautumattomien kliinisten oireiden ilmeneminen lapsipotilaille, sekä kognitiivisen vajeen ja psykiatristen häiriöiden ilmeneminen aikuisille.

Hoitovaste tälle lääkevalmisteelle määritetään veren fenyylialaniinin pitoisuuden laskun perusteella. Veren fenyylialaniinitasot tulee tarkistaa ennen saproteriinidihydrokloridin antoa sekä kun lääkevalmistetta on käytetty viikko suositellulla aloitusannoksella. Mikäli veren fenyylialaniinitasojen lasku on riittämätöntä, voidaan annosta nostaa viikoittain aina maksimiin eli 20 mg/kg/vrk saakka, ja jatkaa viikoittaista veren fenyylialaniinipitoisuuksien seurantaa kuukauden ajan. Ravinnosta saatavan fenyylialaniinin määrä tulee pitää vakiona tämän jakson ajan.

Riittävä vaste määritellään  $\geq 30$  prosentin laskuna veren fenyylialaniinitasoissa tai hoitavan lääkärin yksittäiselle potilaalle asettamien terapeuttisten veren fenyylialaniinitavoitteiden saavuttamisena. Potilaita, jotka eivät saavuta tällaista vastetasoa kuukauden kokeiluajana, on pidettävä hoitoon vastaamattomina, eikä heitä tule hoitaa saproteriinidihydrokloridilla ja saproteriinidihydrokloridin antaminen on lopetettava.

Kun vaste lääkevalmisteelle on osoitettu, voidaan annosta säätää välillä 5–20 mg/kg/vrk hoitovasteen mukaan.



On suositeltavaa määrittää veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasot 1-2 viikon kuluttua jokaisen annoksen säätämisen jälkeen ja seurata niitä säännöllisesti sen jälkeen hoitavan lääkärin ohjauksessa. Saproteriinidihydrokloridihoitoa saavien potilaiden pitää jatkaa fenyylialaniinin suhteen rajoitettua ruokavaliota ja käydä säännöllisesti tutkimuksissa (kuten veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasojen, ravintoaineiden saannin sekä psykomotorisen kehityksen seurannassa).

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Saproteriinidihydrokloridin turvallisuutta ja tehoa yli 65 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta iäkkäille potilaille.

#### *Munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

Saproteriinidihydrokloridin turvallisuutta ja tehoa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta tälle potilasryhmälle.

#### *Pediatriset potilaat*

Annostus on sama aikuisille, lapsille ja nuorille.

### Antotapa

Suun kautta, liuottamisen jälkeen.

Sapropterin Dipharma -valmiste tulee ottaa aterian yhteydessä imeytymisen lisäämiseksi.

Potilailla, joilla on PKU, Sapropterin Dipharma täytyy antaa yhtenä päivittäisenä annoksena samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin.

Jaa potilailla, joilla on BH4:n puutos, päivittäinen kokonaisannos 2 tai 3 osaan päivän mittaan jaettavaksi.

Liuos tulee ottaa 30 minuutin sisällä liuoksen valmistamisesta. Käyttämätön liuos tulee hävittää liuoksen ottamisen jälkeen.

#### Potilaat, joiden kehon paino on yli 20 kg

Annospussi(e)n sisältö lisätään 120–240 ml:n vesimäärään, ja sekoitetaan, kunnes jauhe on liuennut.

#### Lapset, joiden kehon paino on 20 kg tai alle (käytä vain 100 mg:n annospusseja)

Mittavälineet, jotka tarvitaan lääkevalmisteen annosteluun korkeintaan 20 kg painaville lapsille (t.s. lääkemitta, jossa on tilavuusmerkinnät 20, 40, 60, 80 ml:n kohdalla; oraaliseen käyttöön tarkoitetut 10 ml:n ja 20 ml:n mittaruiskut, joissa on tilavuusmerkinnät 1 ml:n välein) eivät sisälly Sapropterin Dipharma -pakkaukseen. Näitä välineitä toimitetaan synnyntäisen aineenvaihduntahäiriön hoitoon erikoistuneisiin lastensairaaloihin, joista niitä annetaan potilaiden huoltajille.

Tarvittava määrä 100 mg:n annospusseja liuotetaan taulukoissa 1–4 ilmoitettuun määrään vettä, lääkärin määräämän kokonaispäiväannoksen perusteella.

Jos tästä liuoksesta on annettava vain osa, oikea määrä liuosta imetään oraaliseen käyttöön tarkoitetulla mittaruiskulla. Liuos voidaan sitten siirtää toiseen lääkemittaan, josta lääkevalmiste annetaan potilaalle. Vauvoille voidaan käyttää oraaliseen käyttöön tarkoitettua mittaruiskua. ≤ 10 ml:n tilavuuksien antamiseen käytetään oraaliseen käyttöön tarkoitettua 10 ml:n mittaruiskua ja > 10 ml:n tilavuuksien antamiseen oraaliseen käyttöön tarkoitettua 20 ml:n mittaruiskua.

### **Taulukko 1: annostusohjeet annoksella 2 mg/kg vuorokaudessa korkeintaan 20 kg painaville lapsille**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos (mg/vrk)</b>	<b>Liuetettävien annospussien lukumäärä (vain 100 mg:n vahvuus)</b>	<b>Liutus-tilavuus (ml)</b>	<b>Annettavan liuoksen tilavuus (ml)*</b>
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

\*Osoittaa päivittäisen kokonaisannoksen määrän.

Hävitä käyttämätön liuos 30 minuutin kuluessa jauheen liuottamista varten.

**Taulukko 2: annostusohjeet annoksella 5 mg/kg vuorokaudessa korkeintaan 20 kg painaville lapsille**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos (mg/vrk)</b>	<b>Liuetettävien annospussien lukumäärä (vain 100 mg:n vahvuus)</b>	<b>Liutus-tilavuus (ml)</b>	<b>Annettavan liuoksen tilavuus (ml)*</b>
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

\*Osoittaa päivittäisen kokonaisannoksen määrän.

Hävitä käyttämätön liuos 30 minuutin kuluessa jauheen liuottamista varten.

**Taulukko 3: annostusohjeet annoksella 10 mg/kg vuorokaudessa korkeintaan 20 kg painaville lapsille**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos (mg/vrk)</b>	<b>Liutettavien annospussien lukumäärä (vain 100 mg:n vahvuus)</b>	<b>Liutus-tilavuus (ml)</b>	<b>Annettavan liuoksen tilavuus (ml)*</b>
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

\*Osoittaa päivittäisen kokonaisannoksen määrän.

Hävitä käyttämätön liuos 30 minuutin kuluessa jauheen liuottamista varten.

**Taulukko 4: annostusohjeet annoksella 20 mg/kg vuorokaudessa korkeintaan 20 kg painaville lapsille**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos (mg/vrk)</b>	<b>Liutettavien annospussien lukumäärä (vain 100 mg:n vahvuus)</b>	<b>Liutus-tilavuus (ml)</b>	<b>Annettavan liuoksen tilavuus (ml)*</b>
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

\*Osoittaa päivittäisen kokonaisannoksen määrän.

Hävitä käyttämätön liuos 30 minuutin kuluessa jauheen liuottamista varten.

Oraaliseen käyttöön tarkoitetun mittaruiskun mäntä irrotetaan säiliöstä puhdistamista varten. Oraaliseen käyttöön tarkoitetun mittaruiskun molemmat osat sekä lääkemitta pestään lämpimällä vedellä ja niiden annetaan ilmakuivua. Kun oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku on kuiva, mäntä asetetaan takaisin säiliöön. Oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku ja lääkemitta säilytetään seuraavaa käyttökertaa varten.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Saanti ruokavaliosta

Saproteriinidihydrokloridihoitoa saavien potilaiden tulee jatkaa fenyylialaniinin suhteen rajoitettua ruokavaliota ja käydä säännöllisesti tutkimuksissa (kuten veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasojen, ravintoaineiden saannin sekä psykomotorisen kehityksen seurannassa).

#### Veren matalat fenyylialaniini- ja tyrosiinipitoisuudet

Pysyvät tai toistuvat häiriöt fenyylialaniini-tyrosiini-dihydroksi-L-fenyylialaniini (DOPA) -metaboliareitissä voivat johtaa puutteelliseen kehon proteiini- ja neurotransmitterisynteesiin. Pitkäaikainen altistuminen veren matalille fenyylialaniini- ja tyrosiinitasoille varhaislapsuudessa on yhdistetty hermoston heikentyneeseen kehitykseen. Ravinnon sisältämän fenyylialaniinin määrän ja proteiinin kokonaissaannin aktiivinen hallinta saproteriinidihydrokloridihoidon aikana on tarpeen veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasojen sekä ravitsemustasapainon riittävän kontrolloinnin varmistamiseksi.

#### Terveydentilan häiriöt

Yhteydenotto lääkäriin sairauden yhteydessä on suositeltavaa, sillä veren fenyylialaniinitasot voivat nousta.

#### Kouristukset

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä saproteriinidihydrokloridia potilaille, joita hoidetaan levodopalla. Kouristustapauksia, kouristuskohotausten pahenemista, lisääntyneitä kiihtyvyyttä ja ärtyneisyyttä on havaittu, kun levodopaa ja saproteriinia on annettu samanaikaisesti potilaille, joilla on BH4:n puutos (ks. kohta 4.5).

#### Hoidon lopettaminen

Kimmovaste (rebound-ilmiö), määriteltynä veren fenyylialaniinitasojen nousuna ennen hoidon aloittamista esiintyneitä tasoja korkeammiksi, on mahdollinen hoidon lopettamisen jälkeen.

#### Kaliumpitoisuus

##### *Sapropterin Dipharma 100 mg jauhe oraaliliuosta varten*

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia 0,3 mmol (11,7 mg) per annospussi. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

##### *Sapropterin Dipharma 500 mg jauhe oraaliliuosta varten*

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia 1,6 mmol (62,6 mg) per annospussi. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikka dihydrofolaattireduktaasin estäjien (esim. metotreksaatti, trimetopriimi) samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu, voivat tällaiset lääkevalmisteet häiritä BH4:n metaboliaa. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä tällaisia lääkevalmisteita samanaikaisesti saproteriinidihydrokloridin kanssa.

BH4 on typpioksidisyntetaasin kofaktori. On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta käytettäessä saproteriinidihydrokloridia samanaikaisesti vasodilatoivien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien paikallisesti käytettävät valmisteet, jotka vaikuttavat typpioksidin (NO) metaboliaan tai toimintaan, kuten klassiset NO:n luovuttajat (esim. glyceryylitrinitraatti (GTN), isosorbiditrinitraatti (ISDN), natriumnitroprussidi (NNP), molsidomiini), fosfodiesteriäsi tyyppi 5:n (PDE-5) estäjät sekä minoksiidiili.

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä saproteriinidihydrokloridia potilaille, joita hoidetaan levodopalla. Kouristustapauksia, kouristuksien pahenemista, lisääntynyttä kiihtymystä ja ärtyneisyyttä on havaittu annettaessa samanaikaisesti levodopaa ja saproteriinia potilaille, joilla on BH4:n puutos.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

On vain vähän tietoja saproteriinidihydrokloridin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen.

Sairauteen liittyvästä äidin ja/tai alkion tai sikiön riskistä on saatavissa tietoja Maternal Phenylketonuria Collaborative Study -tutkimuksesta kohtalaisen laajasta määrästä (300–1000) raskauksia ja elävänä syntyneitä naisilla, joilla oli fenyyliketonuriaa (PKU). Tutkimuksesta saadut tiedot osoittivat, että yli 600 µmol/l:n kontrolloimattomat fenyylialaniinin pitoisuudet ovat yhteydessä hermoston, sydämen ja kasvun anomalioiden sekä kasvojen epämuodostumien hyvin suureen ilmaantuvuuteen.

Äidin veren fenyylialaniinipitoisuuksia on siksi kontrolloitava tarkoin ennen raskautta ja sen aikana. Jos äidin fenyylialaniinipitoisuuksia ei kontrolloida tarkoin ennen raskautta ja sen aikana, sillä voi olla vahingollisia vaikutuksia äidille ja sikiölle. Ensisijainen hoitomuoto tälle potilasryhmälle on lääkärin valvoma ravinnosta saatavan fenyylialaniinin rajoittaminen ennen raskautta ja koko raskauden ajan.

Saproteriinidihydrokloridin käyttöä tulee harkita vasta mikäli tarkka ravinnon hallinta ei laske riittävästi veren fenyylialaniinitasoja. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö saproteriini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Saproteriinidihydrokloridia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

##### Hedelmällisyys

Saproteriinilla ei havaittu prekliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia miesten tai naisten hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Saproterin Dipharma -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Haittavaikutuksia esiintyi noin 35 %:lla niistä 579 potilaasta, jotka ovat 4-vuotiaita tai sitä vanhempia ja jotka saivat saproteriinidihydrokloridihoitoa (5–20 mg/kg/vrk) saproteriinin kliinisissä tutkimuksissa. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat päänsärky ja rinorea.

Yhdessä kliinisessä jatkotutkimuksessa haittavaikutuksia esiintyi noin 30 %:lla niistä 27 lapsesta, jotka olivat alle 4-vuotiaita ja jotka saivat saproteriinidihydrokloridihoitoa (10 tai 20 mg/kg/vrk). Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat ”aminohappopitoisuuden alentuminen” (hypofenyylialaninemia), oksentelu ja riniitti.

#### Haittavaikutustaulukko

Saproteriinilla tehdyissä kliinisissä avaintutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisen kokemuksen perusteella on identifioitu seuraavat haittavaikutukset.

Raportoidut haittavaikutukset on esitetty seuraavan esiintyvyyden mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Yliherkkyysoireet (mukaan lukien vakavat allergiset reaktiot) ja ihottuma

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: Hypofenyylialaninemia

#### Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin yleinen: Rinorea

Yleinen: Nielun ja kurkunpään kipu, nenän kongestio, yskä

#### Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ripuli, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia, pahoinvointi

Tuntematon: Gastriitti, esofagiitti

#### Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyys, tyyppi ja vaikeusaste olivat lapsilla olennaisesti samankaltaiset kuin aikuisilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Päänsärkyä ja huimausta on raportoitu suositellun enimmäisannoksen 20 mg/kg/vrk ylittävän saproteriinidihydrokloridin annon jälkeen. Yliannostuksen hoito tulisi kohdentaa oireisiin. QT-intervallin (-8,32 ms) lyheneminen havaittiin tutkimuksessa, jossa oli yksi supratherapeuttinen annos 100 mg/kg (5 kertaa suurin suositeltu annos). Tämä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on olemassa oleva lyhentynyt QT-intervalli (esim. potilaat, joilla on perinnöllinen lyhyt QT -oireyhtymä).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX07

#### Vaikutusmekanismi

Hyperfenyylialaninemia (HPA) diagnosoidaan veren fenyylialaniinitasojen epänormaalin kohoamisen perusteella, ja se johtuu yleensä fenyylialaniinihydroksylaasientsyymiä (fenyyliketonuriassa, PKU) tai 6R-tetrahydrobiopteriiniin (6R-BH4) biosynteesiin tai regeneraatioon osallistuvia entsyymejä (BH4-puutoksessa) koodittavien geenien autosomaalisista resessiivisistä mutaatioista. BH4-puutos on ryhmä häiriöitä, jotka johtuvat mutaatioista tai deleetioista geeneissä, jotka koodittavat jotain viidestä BH4:n biosynteesiin tai kierrätykseen osallistuvasta entsyymistä. Molemmissa tapauksissa fenyylialaniinia ei voida muuttaa tehokkaasti tyrosiiniaminohapoksi, mikä johtaa veren fenyylialaniinitasojen kohoamiseen.

Saproteriini on synteettinen muoto luonnollisesti esiintyvistä 6R-BH4:stä, joka on fenyylialaniini-, tyrosiini- ja tryptofaanihydroksylaasin kofaktori.

Saproteriinidihydrokloridin antamisella potilaille, joilla on BH4-hoitoon vastaava PKU, pyritään lisäämään vajaatoimintaisen fenyylialaniinihydroksylaasin aktiivisuutta, ja sitä kautta lisäämään tai palauttamaan fenyylialaniinin oksidatiivista metaboliaa, jotta se olisi riittävä alentamaan tai ylläpitämään veren fenyylialaniinitasoa, estämään tai alentamaan fenyylialaniinin lisäkertymistä ja lisäämään ravinnosta saatavan fenyylialaniinin siedettävyyttä. Antamalla saproteriinidihydrokloridia potilaille, joilla on BH4-puutos, pyritään korvaamaan riittämättömät BH4-tasot ja sitä kautta palauttamaan fenyylialaniinihydroksylaasin aktiivisuus.

#### Kliininen teho

Saproteriinin faasi III -kehitysohjelma käsitti kaksi satunnaistettua plasebo-kontrolloitua tutkimusta, jotka tehtiin PKU-potilaille. Näiden tutkimusten tulokset osoittavat saproteriinin tehon veren fenyylialaniinitasojen laskemisessa ja ravinnosta saatavan fenyylialaniinin siedettävyyden lisäämisessä.

88 potilaassa, joilla oli huonosti kontrolloitu PKU ja kohonneet veren fenyylialaniinitasot seulontavaiheessa, saproteriinidihydrokloridi 10 mg/kg/vrk laski merkitsevästi veren fenyylialaniinitasoa plaseboon verrattuna. Veren fenyylialaniinin lähtötasot olivat samankaltaiset saproteriinihoitoa ja plaseboa saaneiden ryhmässä, fenyylialaniinin lähtötasojen keskiarvot  $\pm$  SD olivat vastaavasti  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$  ja  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$ . Kuusi viikkoa kestäneen tutkimuksen lopussa veren fenyylialaniinipitoisuuden lasku (keskiarvo  $\pm$  SD) lähtötasosta oli  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$  saproteriinilla hoidettujen ryhmässä (n=41), verrattuna  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$  nousuun plasebo-ryhmässä (n=47) (p < 0,001). Niistä potilaista, joilla veren fenyylialaniinin lähtötasot olivat  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ , 41,9 %:lla (13/31) saproteriinilla hoidetuista ja 13,2 %:lla (5/38) plasebolla hoidetuista potilaista veren fenyylialaniinitasot olivat kuusi viikkoa kestäneen tutkimuksen lopussa <  $600 \mu\text{mol/l}$  (p=0,012).

Erillisessä 10 viikkoa kestäneessä plasebo-kontrolloidussa tutkimuksessa 45 PKU-potilasta, joiden veren fenyylialaniinitasoa kontrolloitiin vakiintuneella fenyylialaniinin suhteen rajoitetulla ruokavaliolla (veren fenyylialaniini  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$  tutkimukseen mukaantulovaiheessa), satunnaistettiin 3:1 saproteriinidihydrokloridihoidolle 20 mg/kg/vrk (n=33) tai plasebolle (n=12). Kolmen viikon saproteriinidihydrokloridihoidon jälkeen annoksella 20 mg/kg/vrk veren fenyylialaniinitasot olivat laskeneet merkitsevästi; veren fenyylialaniinitason lasku (keskiarvo  $\pm$  SD) lähtötalanteesta oli tässä ryhmässä  $149 \mu\text{mol/l} \pm 134 \mu\text{mol/l}$  (p < 0,001). Kolmen viikon jälkeen sekä saproteriinihoitoa että

plaseboa saaneet ryhmät jatkoivat fenyylialaniinin suhteen rajoitettua ruokavaliotaan, ja ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin määrää suurennettiin tai pienennettiin käyttämällä standardoituja fenyylialaniinilisäravinteita, tavoitteena ylläpitää veren fenyylialaniinipitoisuus < 360 µmol/l. Ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin määrän siedettävyydessä oli merkitsevä ero sapropteriinihoitoa saaneiden ryhmässä verrattuna plaseboa saaneiden ryhmään. Lisäys ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin siedettävyydessä oli 17,5 ± 13,3 mg/mg/vrk (keskiarvo ± SD) sapropteriinidihydrokloridihoitoa annoksella 20 mg/mg/vrk saaneiden ryhmässä, verrattuna plasebo-ryhmän lisäykseen 3,3 ± 5,3 mg/kg/vrk (p=0,006). Sapropteriinihoitoa saaneiden ryhmässä ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin siedettävyys oli 38,4 ± 21,6 mg/kg/vrk (keskiarvo ± SD) sapropteriinidihydrokloridihoidon aikana annoksella 20 mg/kg/vrk, verrattuna 15,7 ± 7,2 mg/kg/vrk ennen hoidon aloitusta.

### Pediatriset potilaat

Sapropteriinin turvallisuutta, tehoa ja populaatiofarmakokinetiikkaa tutkittiin < 7-vuotiailla pediatriisilla potilailla kahdessa avoimessa tutkimuksessa.

Ensimmäinen tutkimus oli avoin, satunnaistettu, kontrolloitu monikeskustutkimus < 4-vuotiailla lapsilla, joilla oli vahvistettu PKU-diagnoosi.

56 pediatria, < 4-vuotiaasta PKU-potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 10 mg/kg/vrk sapropteriinia yhdistettynä fenyylialaniinin suhteen rajoitettuun ruokavalioon (n=27) tai noudattamaan pelkästään fenyylialaniinin suhteen rajoitettua ruokavaliota (n=29) 26 viikkoa kestävä tutkimuksen ajan.

Tavoitteena oli pitää kaikkien potilaiden veren fenyylialaniinitasot vaihteluvälillä 120–360 µmol/l (määritelmän mukaan ≥ 120–< 360 µmol/l) valvotun ruokavalion avulla 26 viikkoa kestävä tutkimusjakson aikana. Jos potilaan fenyylialaniinitoleranssi ei ollut noin 4 viikon jälkeen noussut >20 % lähtötilanteeseen nähden, sapropteriiniannos nostettiin kerralla 20 mg:aan/kg/vrk.

Tutkimuksen tulokset osoittivat, että pidettäessä veren fenyylialaniinitasoa tavoitteena olevalla vaihteluvälillä (≥ 120–< 360 µmol/l), päivittäinen 10 tai 20 mg:n/kg/vrk annos sapropteriinia yhdistettynä fenyylialaniinin suhteen rajoitettuun ruokavalioon paransi fenyylialaniinin ravitsemuksellista siedettävyyttä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna pelkästään fenyylialaniinin suhteen rajoitetun ruokavalion noudattamiseen. Korjattu keskimääräinen fenyylialaniinin ravitsemuksellinen toleranssi hoitoryhmässä, joka sai sapropteriinia yhdistettynä fenyylialaniinin ruokavaliorajoitukseen, oli 80,6 mg/kg/vrk, mikä oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi arvo (p < 0,001) kuin hoitoryhmässä, joka sai pelkästään ravitsemuksellista fenyylialaniinihoitoa (50,1 mg/kg/vrk). Kliinisen tutkimuksen jatkovaiheessa potilaiden ruokavalion fenyylialaniinin siedettävyys säilyi, kun potilaat saivat sapropteriinihoitoa yhdistettynä fenyylialaniinirajoitettuun ruokavalioon, mikä osoitti hyödyn säilyvän yli 3,5 vuotta.

Toinen tutkimus oli kontrolloimaton, avoin monikeskustutkimus, jossa sapropteriiniannoksen 20 mg/kg/vrk ja fenyylialaniinin ruokavaliorajoituksen yhdistelmän turvallisuutta ja vaikutusta neurokognitiivisten toimintojen säilymiseen arvioitiin PKU:ta sairastavilla lapsilla, jotka olivat tutkimukseenottovaiheessa alle 7 vuoden ikäisiä. Tutkimuksen vaiheessa 1 (4 viikkoa) arvioitiin potilaiden vastetta sapropteriinihoitoon. Tutkimuksen vaiheessa 2 (enintään 7 vuoden seuranta) arvioitiin neurokognitiivisia toimintoja iänmukaisilla menetelmillä ja seurattiin pitkäaikaisturvallisuutta sapropteriinihoitoon vastanneilla potilailla. Potilaat, joiden neurokognitiiviset toiminnot olivat ennestään heikentyneet (älykkyydosamäärä < 80) suljettiin pois tutkimuksesta. Vaiheeseen 1 rekisteröitiin 93 potilasta ja vaiheeseen 2 rekisteröitiin 65 potilasta, joista 49 (75 %) suoritti tutkimuksen loppuun ja 27:sta (42 %) saatiin Full Scale IQ (FSIQ) -tiedot vuoden 7 kohdalla.

Ruokavalion hallinnan keski-indeksit pysyivät välillä 133–375 µmol/l (veren fenyylialaniini) kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa aikapisteissä. Lähtötilanteessa keskimääräiset Bayley-III-pisteet (102, SD = 9,1, n = 27), WPPSI-III-pisteet (101, SD = 11, n = 34) ja WISC-IV-pisteet (113, SD = 9,8, n = 4) olivat normaaliväestön keskimääräisellä viitealueella.



Niillä 62 potilaalla, joille oli tehty vähintään kaksi FSIQ-arviointia, keskimuutoksen 95 %:n luottamusvälin alaraja 2 vuoden keskimääräisen ajanjakson aikana oli -1,6 pistettä, mikä on kliinisesti odotettavissa olevan  $\pm 5$  pisteen vaihtelun puitteissa. Saproteriinin pitkäaikaisen käytön yhteydessä alle 7-vuotiailla lapsilla ei havaittu uusia haittavaikutuksia.

Alle 4-vuotiaille potilaille, joilla on BH4:n puutos, on tehty pieniä tutkimuksia käyttäen saman vaikuttavan aineen (saproteriini) toista tuotemuotoa tai rekisteröimätöntä BH4-valmistetta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Saproteriini imeytyy liuotetun tabletin nielemisen jälkeen, ja veren maksimipitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutetaan 3–4 tunnin kuluttua ottamisesta paastotilassa. Ruoka vaikuttaa saproteriinin imeytymisen nopeuteen ja määrään. Saproteriinin imeytyminen on suurempaa rasvaisen, kaloripitoisen aterian jälkeen paastoon verrattuna, mikä johtaa keskimäärin 40–85 % korkeampiin veren maksimipitoisuuksiin 4–5 tuntia annon jälkeen.

Absoluuttista biologista hyötyosuutta tai biologista hyötyosuutta ihmisen elimistössä annon jälkeen ei tiedetä.

### Jakautuminen

Ei-kliinisissä tutkimuksissa saproteriini jakautui pääasiassa munuaisiin, lisämunuaisiin ja maksaan määritettynä biopteriinin kokonaistasojen ja pelkistyneen biopteriinin konsentraatioiden perusteella. Kun radioaktiivisesti leimattua saproteriinia annettiin rotille laskimoon, havaittiin radioaktiivisuuden pääsevän sikiöihin. Kokonaisbiopteriinin erittyminen rottien maitoon osoitettiin laskimoon annon jälkeen. Sikiön tai maidon kokonaisbiopteriinin pitoisuuksissa ei havaittu nousua, kun saproteriinidihydrokloridia annettiin 10 mg/kg suun kautta rotille.

### Biotransformaatio

Saproteriinidihydrokloridi metaboloituu pääasiassa maksassa dihydrobiopteriiniksi ja biopteriiniksi. Koska saproteriinidihydrokloridi on synteettinen muoto luonnollisesti esiintyvistä 6R-BH4:stä on perusteltua olettaa, että se metaboloituu samalla tavalla, mukaan lukien 6R-BH4:n regeneraatio.

### Eliminaatio

Laskimoon annettu saproteriinidihydrokloridi erittyy rottien elimistössä pääasiassa virtsaan. Oraalisen annon jälkeen se eliminoituu pääasiassa ulosteen kautta ja pieni osa erittyy virtsaan.

### Populaatiofarmakokinetiikka

Saproteriinin populaatiofarmakokineettinen analyysi potilailla, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä 49-vuotiaaseen, osoitti, että kehon paino on ainoa puhdistumaan ja jakaantumistilavuuteen merkittävästi vaikuttanut muuttuja.

### Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

#### *In vitro* -tutkimukset

Saproteriini ei estänyt *in vitro* seuraavia CYP450-isoentsyymejä: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 tai CYP3A4/5 eikä indusoinut CYP1A2:ta, 2B6:ta tai 3A4/5:tä.

*In vitro* -tutkimuksen perusteella saproteriinidihydrokloridi saattaa inhiboida p-glykoproteiinia (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinia (BCRP) suolessa terapeuttisilla annoksilla. BCRP:n estoon tarvitaan suurempi saproteriinipitoisuus suolistossa kuin P-gp:n estoon, sillä suolistossa BCRP:n eston voimakkuus ( $IC_{50}=267 \mu M$ ) on heikompi kuin P-gp:n ( $IC_{50}=158 \mu M$ ).

### *In vivo* -tutkimukset

Terveillä henkilöillä yhden sapropteriinikerta-annoksen antaminen terapeuttisella enimmäisannostasolla 20 mg/kg ei vaikuttanut samanaikaisesti annetun digoksiinikerta-annoksen (P-gp:n substraatti) farmakokinetiikkaan. *In vitro*- ja *in vivo* -tulosten perusteella sapropteriinin yhteiskäyttö ei todennäköisesti lisää systeemistä altistusta lääkkeille, jotka ovat BCRP:n substraatteja.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta (keskushermosto, hengityselimet, kardiovaskulaarinen, geniturinaarinen) ja lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla havaittiin mikroskooppisten muutosten lisääntynyt esiintyvyys munuaisten morfologiassa (kokoojaputken basofilia) sapropteriinidihydrokloridin pitkäaikaisen oraalisen annon seurauksena käytettäessä ihmiselle suositeltavaa maksimiannosta tai hieman sitä korkeampaa annosta.

Sapropteriinin havaittiin olevan lievästi mutageeninen bakteerisoluisissa, ja kiinanhamsterin keuhko- ja munasarjasoluissa havaittiin kromosomipoikkeamien lisääntynyt esiintyvyys. Sapropteriinin ei ole kuitenkaan osoitettu olevan genotoksinen ihmisen lymfosyyteillä tehdyissä *in vitro* -kokeissa eikä hiiren pikkutumakokeissa *in vivo*.

Hiirillä tehdyssä oraalisisä karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu tuumorigeenistä aktiivisuutta aina annokseen 250 mg/kg/vrk saakka (12,5–50 kertaa ihmisen terapeuttinen annosalue).

Sekä farmakologisista turvallisuutta että toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa havaittiin oksentelua. Oksentelun katsotaan liittyvän sapropteriinia sisältävän liuoksen pH-arvoon.

Rotilla ja kaneilla ei ole havaittu selvää todistetta teratogeenisistä aktiivisuudesta annoksilla, jotka ovat noin 3–10-kertaisia ihmisen suositeltuun maksimiannokseen nähden, kehon pinta-alaan perustuen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E421)  
Kaliumsitraatti (E332)  
Sukraloosi (E955)  
Askorbiinihappo (E300)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Polyetyleenitrefalaatista, alumiinista ja polyetyleenistä valmistettu laminoitu annospussi, joka on kuumasaumattu neljältä sivulta. Annospussin kulmassa on repäisykohta, joka helpottaa pussin avaamista.

Pahvikotelossa on 30 annospussia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### Käsittely

Kun Sapropterin Dipharma -jauhe on liuotettu veteen oraaliliuokseksi, liuos on kirkas ja väriltään väritön tai kellertävä. Katso käyttöohjeet kohdasta 4.2.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16/02/2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO ja PURKIN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sapropterin Dipharma 100 mg liukenevat tabletit  
sapropterin dihydrochloride

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 100 mg sapropteriinidihydrokloridia vastaa 77 mg sapropteriinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

liukeneva tabletti

30 liukenevaa tablettia  
120 liukenevaa tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta, liuottamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä pullo tiiviisti suljettuna kosteudelta suojaamiseksi.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

[Vain pahvikotelo]  
Sapropterin Dipharma 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

[Vain pahvikotelo]  
2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

[Vain pahvikotelo]  
PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO 100 mg jauhe oraaliliuosta varten**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sapropterin Dipharma 100 mg jauhe oraaliliuosta varten

sapropterin dihydrochloride

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen annospussi sisältää 100 mg saproteriinidihydrokloridia vastaa 77 mg saproteriinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös kaliumia. Katso pakkausselosteesta lisätiedot.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

jauhe oraaliliuosta varten

30 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta, liuotuksen jälkeen.

Kertakäyttöiset annospussit.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1620/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sapropterin Dipharma 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**ANNOSPUSSI 100 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sapropterin Dipharma 100 mg jauhe oraaliliuosta varten  
sapropterin dihydrochloride

**2. ANTOTAPA**

Suun kautta

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO 500 mg jauhe oraaliliuosta varten**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sapropterin Dipharma 500 mg jauhe oraaliliuosta varten

sapropterin dihydrochloride

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen annospussi sisältää 500 mg saproteriinidihydrokloridia vastaa 384 mg saproteriinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös kaliumia. Katso pakkausselosteesta lisätiedot.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

jauhe oraaliliuosta varten

30 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta, liuotuksen jälkeen.

Kertakäyttöiset annospussit.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1620/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sapropterin Dipharma 500 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**ANNOSPUSSI 500 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sapropterin Dipharma 500 mg jauhe oraaliliuosta varten  
sapropterin dihydrochloride

**2. ANTOTAPA**

Suun kautta  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Sapropterin Dipharma 100 mg liukenevat tabletit** Saproteriinidihydrokloridi (sapropterin dihydrochloride)

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Sapropterin Dipharma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sapropterin Dipharmaa
3. Miten Sapropterin Dipharmaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sapropterin Dipharmen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Sapropterin Dipharma on ja mihin sitä käytetään**

Sapropterin Dipharma sisältää vaikuttavana aineena saproteriinia, joka on keinotekoinen kopio elimistön omasta, tetrahydrobiopteriniksi (BH4) kutsutusta aineesta. Elimistö tarvitsee BH4:ää voidakseen käyttää fenyylialaniiniksi kutsuttua aminohappoa toisen, tyrosiiniksi kutsutun aminohapon valmistamiseen.

Sapropterin Dipharmaa käytetään kaikenikäisille potilaille hyperfenyylialaninemian (HPA) tai fenyyliketonurian (PKU) hoitoon. HPA ja PKU johtuvat veren poikkeavan korkeista fenyylialaniinipitoisuuksista, jotka voivat olla haitallisia. Sapropterin Dipharma laskee näitä tasoja, kun sitä annetaan potilaille, joille saadaan vaste BH4- hoidolle, ja voi siten auttaa lisäämään ruokavalion sisältämän fenyylialaniinin määrää.

Tätä lääkevalmistetta käytetään myös kaikenikäisille potilaille hoidettaessa BH4:n puutokseksi kutsuttua perinnöllistä sairautta, jossa elimistö ei kykene tuottamaan riittävästi BH4:ää. Hyvin alhaisten BH4-pitoisuuksien vuoksi fenyylialaniinia ei voida käyttää kunnolla ja sen pitoisuudet nousevat, mikä johtaa vahingollisiin seurauksiin. Korvaamalla sen BH4:n, jota elimistö ei kykene tuottamaan, Sapropterin Dipharma vähentää veren vahingollisen liian fenyylialaniinin määrää ja lisää fenyylialaniinin ravitsemuksellista siedettävyyttä.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Sapropterin Dipharmaa

#### **Älä ota Sapropterin Dipharmaa**

- Jos olet allerginen saproteriinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Sapropterin Dipharmaa, erityisesti

- jos olet yli 65-vuotias
- jos sinulla on munuais- tai maksaongelmia
- jos olet sairas. On suositeltavaa ottaa yhteyttä lääkäriin sairauden aikana, sillä veren fenyylialaniinitasot voivat nousta.
- jos sinulla on kouristusalttius.

Kun sinua hoidetaan Sapropterin Dipharmalla, tutkii lääkäri veresi sen sisältämän fenyylialaniini- ja tyrosiinimäärän selvittämiseksi, ja päättää tarvittaessa Sapropterin Dipharma -annoksesi tai ruokavaliosi muuttamisesta.

Sinun on jatkettava ruokavaliohoitoasi lääkärin suosittelemalla tavalla. Älä muuta ruokavaliotasi ottamatta yhteyttä lääkäriisi. Vaikka käyttäisit Sapropterin Dipharmaa, sinulle voi kehittyä vakavia neurologisia sairauksia, jos fenyylialaniinitasot eivät ole kunnolla hallinnassa. Lääkärin on edelleen usein tarkistettava veresi fenyylialaniinitasot Sapropterin Dipharma -hoidon aikana, **jotta varmistutaan siitä, että veresi fenyylialaniinitasot eivät ole liian korkeita tai liian alhaisia.**

### **Muut lääkevalmisteet ja Sapropterin Dipharma**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Sinun on kerrottava lääkärille erityisesti, jos käytät:

- levodopaa (käytetään Parkinsonin taudin hoidossa)
- syövän hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. metotreksaattia)
- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. trimetopriimia)
- lääkkeitä, jotka aiheuttavat verisuonten laajenemista (esim. glyseryyliitrinitraattia (GTN), isosorbiditrinitraattia (ISDN), natriumnitroprussidia (NNP), molsidomiinia, minoksidiliä).

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet raskaana, lääkärisi sinulle, miten fenyylialaniinitasoja kontrolloidaan riittävästi. Jos näitä ei kontrolloida tarkoin ennen raskautta ja raskauden aikana, sillä voi olla sinulle ja lapsellesi haitallisia vaikutuksia. Lääkäri valvoo ravinnosta saatavan fenyylialaniinin rajoittaminen ennen raskautta ja raskauden aikana.

Jos tarkka ravinnon hallinta ei laske riittävästi veren fenyylialaniinitasoja, lääkäri harkitsee, tuleeko sinun ottaa tätä lääkettä.

Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Sapropterin Dipharman ei uskota vaikuttavan ajamiseen ja koneiden käyttökykyyn.

### **Sapropterin Dipharma sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Sapropterin Dipharmaa otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

### **Annostelu PKU-taudissa**

Sapropterin Dipharman suositeltu aloitusannos potilaille, joilla on PKU, on 10 mg kehon painokiloa kohti. Ota Sapropterin Dipharma yhtenä päivittäisenä annoksena aterian yhteydessä imeytymisen lisäämiseksi, samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin. Lääkäri voi säätää annosta vointisi mukaan, yleisimmin annos on 5-20 mg kehon painokiloa kohti.

### Annostelu BH4:n puutoksessa

Sapropterin Dipharma suositeltu aloitusannos potilaille, joilla on BH4:n puutos, on 2-5 mg kehon painokiloa kohti. Ota Sapropterin Dipharma aterian yhteydessä imeytymisen lisäämiseksi. Jaa päivittäinen kokonaisannos 2 tai 3 osaan otettavaksi päivän mittaan. Annosta voidaan säätää voitisi mukaan aina 20 mg:aan asti kehon painokiloa kohti päivässä.

Alla oleva taulukko on esimerkki siitä, miten oikea annos lasketaan

Kehon paino (kg)	100 mg:n tablettien lukumäärä (annos 10 mg/kg)	100 mg:n tablettien lukumäärä (annos 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

### Käyttötapa

PKU-potilaiden päivittäinen kokonaisannos otetaan kerran päivässä samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin.

Potilailla, joilla on BH4:n puutos, päivittäinen kokonaisannos jaetaan 2 tai 3 annokseen päivän mittaan.

#### Käyttö kaikille potilaille

Laita lääkärin määräämä määrä tabletteja lasiin tai kuppiin, jossa on vettä, noudattaen seuraavassa annettuja tarkkoja ohjeita, ja sekoita kunnes tabletit ovat lienneet.

Tablettien liukeneminen saattaa kestää muutaman minuutin. Tabletit voi murskata liukenemisen nopeuttamiseksi. Liuksessa saattaa näkyä pieniä hiukkasia, mutta ne eivät vaikuta lääkkeen tehoon. Juo liuotettu Sapropterin Dipharma -valmiste aterian yhteydessä 15-20 minuutin kuluessa sen valmistamisesta.

#### *Käyttö potilaille, joiden kehon paino on yli 20 kg*

Laita lääkärin määräämä tablettimäärä lasiin tai kuppiin (120-240 ml), jossa on vettä ja sekoita kunnes tabletit ovat lienneet.

#### *Käyttö lapsille, joiden kehon paino on 20 kg tai alle*

Annos perustuu kehon painoon, joka muuttuu lapsen kasvaessa. Lääkäri kertoo:

- kuinka monta Sapropterin Dipharma -tablettia tarvitaan yhteen annokseen
- kuinka paljon vettä tarvitaan yhden Sapropterin Dipharma -annoksen sekoittamiseen
- kuinka paljon liuosta täytyy antaa lapselle lääkärin määräämän annoksen saavuttamiseksi.

Lapsen on juotava liuos aterian yhteydessä.

Anna lapselle lääkärin määräämä määrä liuosta 15-20 minuutin kuluessa sen liuottamisesta. Jos et voi antaa lapsen annosta 15-20 minuutin kuluessa tablettien liuottamisesta, sinun on valmistettava uusi liuos, sillä käyttämättä jäänyttä liuosta ei saa käyttää yli 20 minuutin kuluttua valmistamisesta.

#### *Lapsen Sapropterin Dipharma -annoksen valmistamiseen ja antamiseen tarvittavat tarvikkeet*

- yhteen annokseen tarvittava määrä Sapropterin Dipharma -tabletteja
- lääkemitta, jossa on tilavuusmerkinnät 20, 40, 60 ja 80 ml:n kohdalla
- lasi tai lääkemitta
- pieni lusikka tai muu puhdas väline sekoittamiseen
- oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku (tilavuusmerkinnät 1 ml:n välein) ( $\leq 10$  ml:n tilavuuksien antamiseen 10 ml:n mittaruisku ja  $> 10$  ml:n tilavuuksien antamiseen 20 ml:n mittaruisku)

Jos sinulla ei ole lääkemittaa tablettien liuottamiseen tai oraaliseen käyttöön tarkoitettua 10 ml:n tai 20 ml:n mittaruiskua, pyydä nämä tarvikkeet lääkäriltä.

#### *Annoksen valmistelun ja ottamisen vaiheet:*

- Laita lääkärin määräämä määrä tabletteja lääkemittaan. Kaada lääkemittaan lääkärin ohjeiden mukainen määrä vettä (esim. lääkäri on antanut ohjeeksi käyttää 20 ml yhden Sapropterin Dipharma -tabletin liuottamiseen). Varmista, että vettä on kupissa lääkärin ohjeiden mukainen määrä. Sekoita pienellä lusikalla tai muulla puhtaalla välineellä, kunnes tabletit ovat lienneet.
- Jos lääkäri on kehottanut antamaan vain yhden annoksen liuosta, työnnä oraaliseen käyttöön tarkoitettua mittaruiskun kärki mittaan. Vedä mäntää hitaasti taaksepäin niin, että saat mittaruiskuun lääkärin määräämän määrän liuosta.
- Siirrä ruisku lasin tai kupin päälle ja työnnä mäntää hitaasti sisään, kunnes kaikki ruiskussa ollut liuos on lasissa tai kupissa, jota käytetään lääkkeen antamiseen (esim. jos lääkäri on antanut ohjeeksi liuottaa kaksi Sapropterin Dipharma -tablettia 40 ml:aan vettä ja antamaan 30 ml liuosta lapselle, sinun on käytettävä oraaliseen käyttöön tarkoitettua 20 ml:n ruiskua kaksi kertaa, jotta saat siirrettyä 30 ml (esim. 20 ml + 10 ml) liuosta lasiin tai kuppiin lääkkeen antamista varten). Käytä  $\leq 10$  ml:n tilavuuksien antamiseen oraaliseen käyttöön tarkoitettua 10 ml:n ruiskua ja  $> 10$  ml:n tilavuuksien antamiseen oraaliseen käyttöön tarkoitettua 20 ml:n ruiskua.
- Jos vauva on liian pieni juodakseen lasista tai kupista, voit antaa liuoksen oraaliseen käyttöön tarkoitettulla mittaruiskulla. Vedä lääkärin määräämä määrä lääkekupissa valmistettua valmista liuosta oraaliseen käyttöön tarkoitettuun mittaruiskuun ja aseta mittaruiskun kärki vauvan suuhun. Suuntaa oraaliseen käyttöön tarkoitettua mittaruiskun kärki vauvan jompaankumpaan poskeen. Työnnä mäntää sisään hitaasti, vähän kerrallaan, kunnes mittaruisku on tyhjä.
- Hävitä käyttämättä jäänyt liuos. Irrota mäntä oraaliseen käyttöön tarkoitettua mittaruiskun säiliöstä. Pese oraaliseen käyttöön tarkoitettua mittaruiskun molemmat osat ja lääkemitta lämpimällä vedellä ja anna niiden ilmakuivua. Kun oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku on kuiva, työnnä mäntä takaisin säiliöön. Laita oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku ja lääkemitta säilöön seuraavaa käyttökertaa varten.

#### **Jos otat enemmän Sapropterin Dipharmaa kuin sinun pitäisi**

Jos otat enemmän Sapropterin Dipharmaa kuin lääkärisi on määrännyt, voit kokea haittavaikutuksia, kuten päänsärkyä ja huimausta. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin, jos olet ottanut enemmän Sapropterin Dipharmaa kuin sinun pitäisi.

#### **Jos unohtat ottaa Sapropterin Dipharmaa**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

#### **Jos lopetat Sapropterin Dipharman otton**

Älä lopeta Sapropterin Dipharman ottamista ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa, sillä veresi fenyylialaniinitasot voivat nousta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Muutamia allergisten reaktioiden tapauksia (kuten ihottumaa ja vakavia reaktioita) on raportoitu. Niiden esiintymistiheyttä ei tunneta (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Jos sinulla on punaisia, kutiavia kohoumia (nokkosihottumaa), nenän vuotamista, nopea tai epäsäännöllinen syke, kielen ja kurkun turvotusta, aivastelua, vinkuvaa hengitystä, vakavia

hengitysvaikeuksia tai huimausta, sinulla voi olla vakava allerginen reaktio lääkkeeseen. Jos havaitset näitä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä useammalla kuin 1 ihmisellä 10:stä)  
Päänsärky ja vuotava nenä

Yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään 1 ihmisellä 10:stä)  
Kurkkukipu, nenän verentungos tai tukkoinen nenä, yskä, ripuli, oksentelu, vatsakipu, liian alhaiset fenyylialaniinitasot verikokeissa, ruoansulatushäiriöt ja pahoinvointi (ks. kohta 2: ”Varoitukset ja varotoimet”).

Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)  
Gastriitti (mahalaukun limakalvon tulehdus), esofagiitti (ruokatorven limakalvon tulehdus).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkevalmistajalle, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Saproterin Dipharmen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa tai ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.  
Pidä pullo tiiviisti suljettuna kosteudelta suojaamiseksi.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Saproterin Dipharma sisältää**

- Vaikuttava aine on saproteriinidihydrokloridi. Jokainen tabletti sisältää 100 mg saproteriinidihydrokloridia jokavastaa 77 mg saproteriinia.
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), krosprovidoni tyyppi A, kopovidoni K 28, askorbiinihappo (E300), natriumstearyylifumaraatti, riboflaviini (E101), kolloidinen vedetön piidioksidi (E551). Ks. kohta 2. ”Saproterin Dipharma sisältää natriumia”.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Saproterin Dipharma 100 mg liukenevat tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, noin 10 mm x 3,65 mm, pyöreitä tabletteja, jonka toisella puolella on merkintä "11" ja toisella puolella jakouurre. Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

Se on saatavana purkeissa, joissa on lapsiturvallinen ruuvikorkki, joka sisältää kuivausainetta (piidioksidi).

Pakkauksissa on 30 tai 120 liukenevaa tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

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

tai

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Sapropterin Dipharma 100 mg jauhe oraaliliuosta varten Sapropterin Dipharma 500 mg jauhe oraaliliuosta varten saproteriinidihydrokloridi (sapropterin dihydrochloride)**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Sapropterin Dipharma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sapropterin Dipharmaa
3. Miten Sapropterin Dipharmaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sapropterin Dipharma säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Sapropterin Dipharma on ja mihin sitä käytetään**

Sapropterin Dipharma sisältää vaikuttavana aineena saproteriinia, joka on keinotekoinen kopio elimistön omasta, tetrahydrobiopteriniksi (BH4) kutsutusta aineesta. Elimistö tarvitsee BH4:ää voidakseen käyttää fenyylialaniiniksi kutsuttua aminohappoa toisen, tyrosiiniksi kutsutun aminohapon valmistamiseen.

Sapropterin Dipharmaa käytetään kaikenikäisille potilaille hyperfenyyialaninemian (HPA) tai fenyyliketonurian (PKU) hoitoon. HPA ja PKU johtuvat veren poikkeavan korkeista fenyylialaniinipitoisuuksista, jotka voivat olla haitallisia. Sapropterin Dipharma laskee näitä tasoja, kun sitä annetaan potilaille, joille saadaan vaste BH4- hoidolle, ja voi siten auttaa lisäämään ruokavalion sisältämän fenyylialaniinin määrää.

Tätä lääkevalmistetta käytetään myös kaikenikäisille potilaille hoidettaessa BH4:n puutokseksi kutsuttua perinnöllistä sairautta, jossa elimistö ei kykene tuottamaan riittävästi BH4:ää. Hyvin alhaisten BH4-pitoisuuksien vuoksi fenyylialaniinia ei voida käyttää kunnolla ja sen pitoisuudet nousevat, mikä johtaa vahingollisiin seurauksiin. Korvaamalla sen BH4:n, jota elimistö ei kykene tuottamaan, Sapropterin Dipharma vähentää veren vahingollisen liian fenyylialaniinin määrää ja lisää fenyylialaniinin ravitsemuksellista siedettävyyttä.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Sapropterin Dipharmaa**

##### **Älä ota Sapropterin Dipharmaa**

- Jos olet allerginen saproteriinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Sapropterin Dipharmaa, erityisesti

- jos olet yli 65-vuotias
- jos sinulla on munuais- tai maksaongelmia
- jos olet sairas. On suositeltavaa ottaa yhteyttä lääkäriin sairauden aikana, sillä veren fenyylialaniinitasot voivat nousta.
- jos sinulla on kouristusalttius.

Kun sinua hoidetaan Sapropterin Dipharmalla, tutkii lääkäri veresi sen sisältämän fenyylialaniini- ja tyrosiinimäärän selvittämiseksi, ja päättää tarvittaessa Sapropterin Dipharma -annoksesi tai ruokavaliosi muuttamisesta.

Sinun on jatkettava ruokavaliohoitoasi lääkärin suosittelemalla tavalla. Älä muuta ruokavaliotasi ottamatta yhteyttä lääkäriisi. Vaikka käyttäisit Sapropterin Dipharmaa, sinulle voi kehittyä vakavia neurologisia sairauksia, jos fenyylialaniinitasot eivät ole kunnolla hallinnassa. Lääkärin on edelleen usein tarkistettava veresi fenyylialaniinitasot Sapropterin Dipharma -hoidon aikana, **jotta varmistutaan siitä, että veresi fenyylialaniinitasot eivät ole liian korkeita tai liian alhaisia.**

### **Muut lääkevalmisteet ja Sapropterin Dipharma**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Sinun on kerrottava lääkärille erityisesti, jos käytät:

- levodopaa (käytetään Parkinsonin taudin hoidossa)
- syövän hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. metotreksaattia)
- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. trimetopriimia)
- lääkkeitä, jotka aiheuttavat verisuonten laajenemista (esim. glyseryylitrinitraattia (GTN), isosorbiditrinitraattia (ISDN), natriumnitroprussidia (NNP), molsidomiinia, minoksidiliä).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet raskaana, lääkärisi sinulle, miten fenyylialaniinitasoja kontrolloidaan riittävästi. Jos näitä ei kontrolloida tarkoin ennen raskautta ja raskauden aikana, sillä voi olla sinulle ja lapsellesi haitallisia vaikutuksia. Lääkäri valvoo ravinnosta saatavan fenyylialaniinin rajoittamista ennen raskautta ja raskauden aikana.

Jos tarkka ravinnon hallinta ei laske riittävästi veren fenyylialaniinitasoja, lääkäri harkitsee, tuleeko sinun ottaa tätä lääkettä.

Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Sapropterin Dipharman ei uskota vaikuttavan ajamiseen ja koneiden käyttökykyyn.

### **Sapropterin Dipharma sisältää kaliumia**

*Sapropterin Dipharma 100 mg jauhe oraaliliuosta varten*

Tämä lääke sisältää kaliumia 0,3 mmol (11,7 mg) per annospussi. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

*Sapropterin Dipharma 500 mg jauhe oraaliliuosta varten*

Tämä lääke sisältää kaliumia 1,6 mmol (62,6 mg) per annospussi. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

## **3. Miten Sapropterin Dipharmaa otetaan**



Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Sapropterin Dipharma 500 mg on tarkoitettu käytettäväksi vain yli 25 kg painaville potilaille.

### **Annostelu PKU-taudissa**

Sapropterin Dipharman suositeltu aloitusannos potilaille, joilla on PKU, on 10 mg kehon painokiloa kohti. Ota Sapropterin Dipharma yhtenä päivittäisenä annoksena aterian yhteydessä imeytymisen lisäämiseksi, samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin. Lääkäri voi säätää annosta voitinsi mukaan, yleisimmin annos on 5-20 mg kehon painokiloa kohti.

### **Annostelu BH4:n puutoksessa**

Sapropterin Dipharman suositeltu aloitusannos potilaille, joilla on BH4:n puutos, on 2-5 mg kehon painokiloa kohti. Ota Sapropterin Dipharma aterian yhteydessä imeytymisen lisäämiseksi. Jaa päivittäinen kokonaisannos 2 tai 3 osaan otettavaksi päivän mittaan. Annosta voidaan säätää voitinsi mukaan aina 20 mg:aan asti kehon painokiloa kohti päivässä.

**Alla oleva taulukko on esimerkki siitä, miten oikea annos lasketaan**

<b>Kehon paino (kg)</b>	<b>100 mg:n annospussien lukumäärä (annos 10 mg/kg)</b>	<b>100 mg:n annospussien lukumäärä (annos 20 mg/kg)</b>	<b>500 mg:n annospussien lukumäärä (annos 10 mg/kg)</b>	<b>500 mg:n annospussien lukumäärä (annos 20 mg/kg)</b>
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

### **Käyttötapa**

PKU-potilaiden päivittäinen kokonaisannos otetaan kerran päivässä samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin.

Potilailla, joilla on BH4:n puutos, päivittäinen kokonaisannos jaetaan 2 tai 3 annokseen päivän mittaan.

#### Käyttö potilaille, joiden kehon paino on yli 20 kg

Varmista, että tiedät, minkä annoksen Sapropterin Dipharma -jauhetta lääkärisi määräsi.

#### Sapropterin Dipharma 100 mg jauhe oraaliuosta varten

Suurempia annoksia varten lääkäri voi myös määrätä Sapropterin Dipharma 500 mg jauhetta oraaliuosta varten.

#### Sapropterin Dipharma 500 mg jauhe oraaliuosta varten

Tarkkaa annosta varten lääkäri voi myös määrätä Sapropterin Dipharma 100 mg jauhetta oraaliuosta varten.

Varmista, pitääkö sinun käyttää Sapropterin Dipharma 100 mg vai 500mg jauhetta oraaliuosta varten vai molempia lääkkeitä, kun valmistele annoksesi.

Avaa annospussi(t) vasta, kun olet valmis käyttämään niitä.

#### *Annospussi(e)n valmistelu*

- Avaa Sapropterin Dipharma jauhe oraaliuosta varten -annospussi(t) taittamalla ja repimällä tai leikkaamalla annospussin ylälaudassa sijaitsevaa pisteviivaa pitkin.
- Tyhjennä pussi(e)n sisältö 120–240 ml:n vesimäärään. Kun Sapropterin Dipharma -jauhe on liuennut veteen, liuoksen tulee olla kirkasta ja väriltään väritöntä tai kellertävää.

### *Lääkkeen ottaminen*

- Juo liuos 30 minuutin kuluessa.

### *Käyttö lapsille, joiden kehon paino on 20 kg tai alle*

Kun valmistellaan Sapropterin Dipharmaa lapsille, joiden kehon paino on 20 kg tai alle, käytä vain 100 mg:n annospusseja.

Annos perustuu kehon painoon, joka muuttuu lapsen kasvaessa. Lääkäri kertoo:

- kuinka monta Sapropterin Dipharma 100 mg -annospussia tarvitaan yhteen annokseen
- kuinka paljon vettä tarvitaan yhden Sapropterin Dipharma -annoksen sekoittamiseen
- kuinka paljon liuosta täytyy antaa lapselle lääkärin määräämän annoksen saavuttamiseksi.

Lapsen on juotava liuos aterian yhteydessä.

Anna lapselle lääkärin määräämä määrä liuosta 30 minuutin kuluessa sen liuottamisesta. Jos et voi antaa lapsen annosta 30 minuutin kuluessa jauheen liuottamisesta, sinun on valmistettava uusi liuos, sillä käyttämättä jäänyttä liuosta ei saa käyttää yli 30 minuutin kuluttua valmistamisesta.

### *Lapsen Sapropterin Dipharma -annoksen valmistamiseen ja antamiseen tarvittavat tarvikkeet*

- yhteen annokseen tarvittava määrä Sapropterin Dipharma 100 mg -annospusseja
- lääkemitta, jossa on tilavuusmerkinnät 20, 40, 60 ja 80 ml:n kohdalla
- lasi tai lääkemitta
- pieni lusikka tai muu puhdas väline sekoittamiseen
- oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku (tilavuusmerkinnät 1 ml:n välein) ( $\leq 10$  ml:n tilavuuksien antamiseen 10 ml:n mittaruisku ja  $> 10$  ml:n tilavuuksien antamiseen 20 ml:n mittaruisku)

Jos sinulla ei ole lääkemittaa jauheen liuottamiseen tai oraaliseen käyttöön tarkoitettua 10 ml:n tai 20 ml:n mittaruiskua, pyydä nämä tarvikkeet lääkäriltä.

### *Annoksen valmistelun ja ottamisen vaiheet:*

- Laita lääkärin määräämä määrä Sapropterin Dipharma 100 mg -annospusseja lääkemittaan. Kaada lääkemittaan lääkärin ohjeiden mukainen määrä vettä (esim. lääkäri on antanut ohjeeksi käyttää 20 ml yhden Sapropterin Dipharma -annospussin liuottamiseen). Varmista, että vettä on kupissa lääkärin ohjeiden mukainen määrä. Sekoita pienellä lusikalla tai muulla puhtaalla välineellä, kunnes jauhe on liennut. Kun jauhe on liennut veteen, liuoksen tulee olla kirkasta ja väriltään väritöntä tai kellertävää.
- Jos lääkäri on kehottanut antamaan vain yhden annoksen liuosta, työnnä oraaliseen käyttöön tarkoitettua mittaruiskun kärki mittaan. Vedä mäntää hitaasti taaksepäin niin, että saat mittaruiskuun lääkärin määräämän määrän liuosta.
- Siirrä mittaruisku lasin tai kupin päälle ja työnnä mäntää hitaasti sisään, kunnes kaikki mittaruiskussa ollut liuos on lasissa tai kupissa, jota käytetään lääkkeen antamiseen (esim. jos lääkäri on antanut ohjeeksi liuottaa kaksi Sapropterin Dipharma 100 mg -annospussia 40 ml:aan vettä ja antamaan 30 ml liuosta lapselle, sinun on käytettävä oraaliseen käyttöön tarkoitettua 20 ml:n mittaruiskua kaksi kertaa, jotta saat siirrettyä 30 ml (esim. 20 ml + 10 ml) liuosta lasiin tai lääkemittaan lääkkeen antamista varten). Käytä  $\leq 10$  ml:n tilavuuksien antamiseen oraaliseen käyttöön tarkoitettua 10 ml:n mittaruiskua ja  $> 10$  ml:n tilavuuksien antamiseen oraaliseen käyttöön tarkoitettua 20 ml:n mittaruiskua.
- Jos vauva on liian pieni juodakseen lasista tai kupista, voit antaa liuoksen oraaliseen käyttöön tarkoitettulla mittaruiskulla. Vedä lääkärin määräämä määrä lääkekupissa valmistettua valmista liuosta oraaliseen käyttöön tarkoitettuun mittaruiskuun ja aseta mittaruiskun kärki vauvan suuhun. Suuntaa oraaliseen käyttöön tarkoitettua mittaruiskun kärki vauvan jompaankumpaan poskeen. Työnnä mäntää sisään hitaasti, vähän kerrallaan, kunnes mittaruisku on tyhjä.
- Hävitä käyttämättä jäänyt liuos. Irrota mäntä oraaliseen käyttöön tarkoitettua mittaruiskun säiliöstä. Pese oraaliseen käyttöön tarkoitettua mittaruiskun molemmat osat ja lääkemitta

lämpimällä vedellä ja anna niiden ilmakeivua. Kun oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku on kuiva, työnnä mäntä takaisin säiliöön. Laita oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku ja lääkemitta säilöön seuraavaa käyttökertaa varten.

#### **Jos otat enemmän Sapropterin Dipharmaa kuin sinun pitäisi**

Jos otat enemmän Sapropterin Dipharmaa kuin lääkärisi on määrännyt, voit kokea haittavaikutuksia, kuten päänsärkyä ja huimausta. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin, jos olet ottanut enemmän Sapropterin Dipharmaa kuin sinun pitäisi.

#### **Jos unohtat ottaa Sapropterin Dipharmaa**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

#### **Jos lopetat Sapropterin Dipharman oton**

Älä lopeta Sapropterin Dipharman ottamista ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa, sillä veresi fenyylialaniinitasot voivat nousta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Muutamia allergisten reaktioiden tapauksia (kuten ihottumaa ja vakavia reaktioita) on raportoitu. Niiden esiintymistiheyttä ei tunneta (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Jos sinulla on punaisia, kutiavia kohoumia (nokkosihottumaa), nenän vuotamista, nopea tai epäsäännöllinen syke, kielen ja kurkun turvotusta, aivastelua, vinkuvaa hengitystä, vakavia hengitysvaikeuksia tai huimausta, sinulla voi olla vakava allerginen reaktio lääkkeeseen. Jos havaitset näitä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä useammalla kuin 1 ihmisellä 10:stä)

Päänsärky ja vuotava nenä

Yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään 1 ihmisellä 10:stä)

Kurkkukipu, nenän verentungos tai tukkoinen nenä, yskä, ripuli, oksentelu, vatsakipu, liian alhaiset fenyylialaniinitasot verikokeissa, ruoansulatushäiriöt ja pahoinvointi (ks. kohta 2: ”Varoitukset ja varotoimet”).

Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Gastriitti (mahalaukun limakalvon tulehdus), esofagiitti (ruokatorven limakalvon tulehdus).

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Sapropterin Dipharman säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä annospussissa tai ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Sapropterin Dipharma sisältää

- Vaikuttava aine on sapropteriinidihydrokloridi.  
*Sapropterin Dipharma 100 mg*: Jokainen annospussi sisältää 100 mg sapropteriinidihydrokloridia joka vastaa 77 mg sapropteriinia.  
*Sapropterin Dipharma 500 mg*: Jokainen annospussi sisältää 500 mg sapropteriinidihydrokloridia joka vastaa 384 mg sapropteriinia.
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), kaliumsitraatti (E332), sukraloosi (E955) ja askorbiinihappo (E300). Ks. kohta 2. "Sapropterin Dipharma sisältää kaliumia".

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Jauhe oraaliliuosta varten on valkoista tai kellertävää jauhetta. Se on pakattu annospusseihin, jotka sisältävät 100 mg tai 500 mg sapropteriinidihydrokloridia.

Jokainen pahvipakkaus sisältää 30 annospussia.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

tai

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

### Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.