

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sapropterin Dipharma 100 mg lausnartöflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver lausnartafla inniheldur 100 mg af sapropteríntvíhýdróklóríði (sapropterin dihydrochloride) sem jafngildir 77 mg af sapropteríni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Lausnartafla.

Beinhvít til ljósgul, u.þ.b. 10 mm x 3,65 mm, kringlótt tafla með áletruninni „11“ á annarri hliðinni og deiliskoru á hinn hliðinni.

Skoran í töflunni er ekki ætluð til þess að brjóta hana.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sapropterin Dipharma er ætlað til meðferðar við of háu fenýlalaníni í blóði (hyperphenylalaninemia (HPA)) hjá fullorðnum og börnum á öllum aldri með fenýlketonmigu (PKU) sem sýnt hefur verið fram á að svari slíkri meðferð (sjá kafla 4.2).

Sapropterin Dipharma er einnig ætlað til meðferðar við of háu fenýlalaníni í blóði (hyperphenylalaninemia (HPA)) hjá fullorðnum og börnum á öllum aldri með tetrahýdróbíópterín (BH4) skort sem sýnt hefur verið fram á að svari slíkri meðferð (sjá kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð við PKU og BH4 skorti skal hefja og fylgja eftir meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði.

Virkt eftirlit með inntöku fenýlalaníns í fæðu og heildarneyslu próteina er nauðsynlegt meðan á töku lyfsins stendur til að tryggja viðunandi stjórnun á blóðgildi fenýlalaníns og jafnvægi í næringu.

Þar sem HPA af völdum PKU eða BH4 skorts er langvinnt ástand, er Sapropterin Dipharma ætlað til langtímanotkunar þegar sýnt hefur verið fram á svörun (sjá kafla 5.1).

Skammtar

PKU

Upphafsskammtur af sapropteríntvíhýdróklóríði hjá fullorðnum og börnum með PKU er 10 mg/kg líkamsþyngdar einu sinni á dag. Skammturinn er aðlagður, yfirleitt á milli 5 og 20 mg/kg/dag, til að ná fram og viðhalda viðunandi blóðgildi fenýlalaníns samkvæmt skilgreiningu læknisins.

BH4 skortur

Upphafsskammturinn af sapropteríntvíhýdróklóríði hjá fullorðnum og börnum með BH4 skort er 2 til 5 mg/kg líkamsþyngdar í heildardagskammt. Skammta má aðlaga upp í allt að 20 mg/kg alls á dag.

Sapropterin Dipharma fæst sem 100 mg töflur. Dagsskammtinn sem reiknaður er út frá líkamsþyngd skal námunda að næsta margfeldi af 100. Útreiknaðan skammt t.d., 401 til 450 mg skal því námunda niður í 400 mg sem svarar til 4 taflna. Útreiknaðan skammt, 451 mg til 499 mg skal námunda upp í 500 mg sem svarar til 5 taflna.

Breytingar á skömmtum

Meðferð með sapropteríni kann að draga úr blóðgildi fenýlalaníns þannig að það verði lægra en æskilegt meðferðargildi. Aðlaga getur þurft sapropteríntvíhýdróklóríð-skammtinn eða breyta inntöku fenýlalaníns í fæðu til að ná fram og viðhalda blóðgildi fenýlalaníns innan æskilegra meðferðarviðmiða.

Mæla skal blóðgildi fenýlalaníns og týrósíns, einkum hjá börnum, einum til tveimur vikum eftir hverja skammtaaðlögun og fylgjast skal með því reglulega eftir það samkvæmt leiðbeiningum læknisins sem sér um meðferðina.

Ef ófullnægjandi stjórn á blóðgildi fenýlalaníns kemur í ljós meðan á meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði stendur, skal meta meðferðarhæðni sjúklings hvað varðar lyfjameðferð og mataræði áður en aðlögun á skammti sapropteríns er íhuguð.

Ekki má stöðva meðferð nema undir eftirliti læknis. Tíðara eftirlit kann að vera nauðsynlegt þar sem blóðgildi fenýlalaníns getur hækkað. Breyting á mataræði kann að vera nauðsynleg til að viðhalda blóðgildi fenýlalaníns innan æskilegra meðferðarmarka.

Ákvörðun svörunar

Það er mjög mikilvægt að hefja meðferð eins snemma og hægt er til að koma í veg fyrir að óafturkræf klínísk einkenni truflana í taugakerfi komi fram hjá börnum og vitsmunalegar takmarkanir og geðrænar truflanir hjá fullorðnum vegna viðvarandi hækkunar fenýlalaníns í blóði.

Svörun við lyfinu er ákvörðuð með lækkun fenýlalaníns í blóði. Blóðgildi fenýlalaníns skal kanna áður en sapropteríntvíhýdróklóríð meðferð er gefin og eftir notkun í ráðlögðum upphafsskammti í 1 viku. Ef lækkunin á blóðgildi fenýlalaníns er ekki fullnægjandi, má hækka skammtinn vikulega í að hámarki 20 mg/kg/dag með áframhaldandi vikulegu eftirliti með blóðgildi fenýlalaníns í einn mánuð. Inntöku fenýlalaníns með fæðu skal haldið stöðugri þennan tíma.

Viðunandi svörun er skilgreind sem ≥ 30 prósent lækkun á blóðgildi fenýlalaníns eða að viðhalda þeim markmiðum sem skilgreind eru fyrir gildi fenýlalaníns í blóði hjá einstökum sjúklingi af lækninum sem stjórnar meðferðinni. Sjúklingar, sem ná ekki viðunandi svörun að þessu marki á mánaðar reynslutímabilinu sem lýst hefur verið, eru ekki taldir svara meðferð; þessir sjúklingar ættu ekki að fá meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði og hætta skal gjöf sapropteríntvíhýdróklóríðs.

Þegar sýnt hefur verið fram á svörun við lyfinu, má aðlaga skammtinn á bilinu 5 til 20 mg/kg/dag samkvæmt svörun við meðferð.

Ráðlagt er að mæla blóðgildi fenýlalaníns og týrósíns einni til tveimur vikum eftir hverja skammtaaðlögun og að fylgjast með þeim reglulega eftir það samkvæmt leiðbeiningum læknisins sem sér um meðferðina.

Sjúklingar í sapropteríntvíhýdróklóríð meðferð þurfa að halda áfram að vera á fenýlalanínskertu fæði og fara reglulega í klínískt mat (svo sem eftirlit með blóðgildum fenýlalaníns og týrósíns, inntöku næringarefna og skynhreyfiproska).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun sapropteríntvíhýdróklóríðs hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Gæta skal varúðar við ávísun lyfsins hjá öldruðum sjúklingum.

Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun sapropteríntvíhýdróklóríðs hjá sjúklingum með skerta

nýrna- eða lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við ávísun lyfsins hjá þessum sjúklingum.

Börn

Skömmtnun er sú sama handa fullorðnum, börnum og unglingum.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Sapropterin Dipharma-töflurnar skal gefa með máltíð til að auka frásogið.

Sjúklingum með PKU skal gefa Sapropterin Dipharma sem stakan dagskammt og á sama tíma dags, helst að morgni.

Hjá sjúklingum með BH4-skort skal skipta heildardagskammti í 2 til 3 lyfjagjafir sem dreifast yfir daginn.

Setja skal þann fjölda af töflum sem ávísað er í glas eða bolla með vatni eða eplasafa og hræra í þar til þær hafa leyst upp. Það getur tekið töflurnar nokkrar mínútur að leysast upp. Til að leysa töflurnar upp hraðar má mylja þær. Litlar agnir gætu verið sýnilegar í lausninni og hafa ekki áhrif á virkni lyfsins. Lausnina skal drekka innan 15 til 20 mínútna.

Einnig má mylja Sapropterin Dipharma lausnartöflur og blanda þeim síðan í lítið magn af mjúkum mat eins og eplasósu eða búðingi.

Ávísaðan skammt af Sapropterin Dipharma lausnartöflum sem leystar eru upp í vatni, eins og lýst er hér að ofan, má gefa um magaslöngu ≥ 4 Fr (franskur kvarði á hollegg). Fylgið leiðbeiningum framleiðandans um magaslönguna til að gefa lyfið. Til að tryggja fullnægjandi skömmtnun verður að skola magaslönguna með vatni eftir að mixtúran hefur verið gefin. Sjá frekari upplýsingar í kafla 6.6.

Sjúklingar sem vega meira en 20 kg

Setja skal þann fjölda af töflum sem ávísað er í glas eða bolla með 60 til 240 ml af vatni eða eplasafa og hræra þar til þær hafa leyst upp.

Börn með allt að 20 kg líkamsþyngd

Mælibúnaðurinn sem þarf fyrir skömmtnun handa börnum með allt að 20 kg líkamsþyngd (þ.e. bikar með kvarðamerkingum við 20, 40, 60, 80 ml; 10 ml og 20 ml munngjafarsprautur með kvarðamerkingum með 1 ml millibili) fylgir ekki Sapropterin Dipharma pakkningunni. Þessi búnaður er fenginn sérhæfðum barnadeildum á sviði meðfæddra efnaskiptagalla og þar er hann afhentur umönnunaraðilum sjúklinga.

Leysa skal upp viðeigandi fjölda af töflum byggt á skammti (í mg/kg/dag) í því rúmmáli vatns eða eplasafa sem lýst er í töflum 1-4, en þar er rúmmál lausnar sem gefa á reiknað út í samræmi við ávísaðan heildardagsskammt. Setja skal réttan fjölda af ávísuðum töflum fyrir 2, 5, 10 og 20 mg/kg/dag skammt í bikar (sem sýnir viðeigandi kvarðamerkingar við 20, 40, 60 og 80 ml) með því magni af vatni eða eplasafa sem lýst er í töflum 1-4 og hræra þar til töflurnar hafa leyst upp. Fyrir skammta sem jafngilda 100 mg og margfeldi af 100 mg má einnig blanda lausnartöflunum í lítið magn af mjúkum mat, svo sem eplasósu eða búðingi.

Ef eingöngu þarf að gefa hluta af lausninni skal nota munngjafarsprautu til þess að draga upp það rúmmál lausnar sem gefa á. Síðan má flytja lausnina yfir í annan bolla til lyfjagjafar. Ef um er að ræða lítil ungbörn má nota munngjafarsprautu. Nota skal 10 ml munngjafarsprautu til þess að gefa rúmmál sem nemur ≤ 10 ml og 20 ml munngjafarsprautu til þess að gefa rúmmál sem nemur > 10 ml.

Tafla 1: Skömmtnunartafla fyrir börn sem vega allt að 20 kg og skammt sem nemur 2 mg/kg á dag

Þyngd (kg)	Heildarskammtur (mg/dag)	Fjöldi af töflum sem leysa á upp (eingöngu 100 mg styrkleiki)	Rúmmál sem leysa á töflurnar í (ml)	Rúmmál lausnar sem gefa á (ml)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

*Sýnir rúmmál heildardagskammts.

Farga skal ónotaðri lausn með uppleystum töflum innan 20 mínútna.

Tafla 2: Skömmtunartafla fyrir börn sem vega allt að 20 kg og skammt sem nemur 5 mg/kg á dag

Þyngd (kg)	Heildarskammtur (mg/dag)	Fjöldi af töflum sem leysa á upp (eingöngu 100 mg styrkleiki)	Rúmmál sem leysa á töflurnar í (ml)	Rúmmál lausnar sem gefa á (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

*Sýnir rúmmál heildardagskammts.

Farga skal ónotaðri lausn með uppleystum töflum innan 20 mínútna.

Tafla 3: Skömmtunartafla fyrir börn sem vega allt að 20 kg og skammt sem nemur 10 mg/kg á dag

Þyngd (kg)	Heildarskammtur (mg/dag)	Fjöldi af töflum sem leysa á upp (eingöngu 100 mg styrkleiki)	Rúmmál sem leysa á töflurnar í (ml)	Rúmmál lausnar sem gefa á (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

*Sýnir rúmmál heildardagskammts.

Farga skal ónotaðri lausn með uppleystum töflum innan 20 mínútna.

Tafla 4: Skömmtunartafla fyrir börn sem vega allt að 20 kg og skammt sem nemur 20 mg/kg á dag

Þyngd (kg)	Heildarskammtur (mg/dag)	Fjöldi af töflum sem leysa á upp (eingöngu 100 mg styrkleiki)	Rúmmál sem leysa á töflurnar í (ml)	Rúmmál lausnar sem gefa á (ml)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

*Sýnir rúmmál heildardagskammts.

Farga skal ónotaðri lausn með uppleystum töflum innan 20 mínútna.

Við þrif skal fjarlægja bulluna úr hólknunum á munngjafarsprautunni. Þvo skal báða hluta munngjafarsprautunnar og bikarinn með volgu vatni og láta þorna. Þegar munngjafarsprautan hefur þornað skal setja bulluna aftur í hólkin. Geyma skal munngjafarsprautuna og bikarinn til næstu notkunar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Inntaka fæðu

Sjúklingar í sapropteríntvíhýdróklóríð meðferð þurfa að halda áfram að vera á fenýlalanínskertu fæði og fara reglulega í klínískt mat (svo sem eftirlit með blóðgildum fenýlalaníns og týrósíns, inntöku næringarefna og skynhreyfingum).

Lág blóðgildi fenýlalaníns og týrósíns

Stöðug eða endurtekin truflun í fenýlalanín-týrósín-tvíhýdroxý-L-fenýlalanín (DOPA) efnaskiptaferlinum getur valdið ófullnægjandi nýmyndun próteina og taugaboðefna í líkamanum. Langvarandi útsetning fyrir of lágum blóðgildum fenýlalaníns og týrósíns hjá ungbörnum hefur verið tengd skertum þroska tauga. Virk stjórnun á magni fenýlalaníns í fæðu og heildar próteinneyslu er nauðsynleg meðan á töku sapropteríntvíhýdróklóríðs stendur til að tryggja viðunandi stjórnun á blóðgildum fenýlalaníns og týrósíns og jafnvægi í næringu.

Raskanir á heilsu

Ráðlagt er að leita læknis ef veikindi verða þar sem blóðgildi fenýlalaníns gætu aukist.

Krampar

Gæta skal varúðar þegar sapropteríntvíhýdróklóríð er ávísað sjúklingum sem fá meðferð með levódópa. Vart hefur orðið við tilvik krampa, versnunar krampa, aukins æsings og þirringis við samhliða lyfjagjöf levódópa og sapropteríns hjá sjúklingum með BH4 skort (sjá kafla 4.5).

Meðferð hætt

Bakslag, skilgreint sem hækkuð blóðgildi fenýlalaníns upp fyrir gildi fyrir meðferð, gæti komið fram þegar meðferð er hætt.

Natríummagn

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þó samhliða gjöf tvíhýdrófolatredúktasa (t.d. metótrexats, trímétópríms) hafi ekki verið rannsökuð, gætu slík lyf truflað BH4 efnaskipti. Ráðlagt er að gæta varúðar við notkun slíkra lyfja meðan sapropteríntvíhýdróklóríð er tekið.

BH4 er hjálparþáttur köfnunarefnisoxíðlígasa. Ráðlagt er að gæta varúðar við notkun sapropteríntvíhýdróklóríðs samhliða öllum efnum sem valda æðavíkkun, þ.m.t. þeim sem notuð eru á húð, með áhrifum á efnaskipti eða virkni köfnunarefnisoxíðs (NO) þ.m.t. hefðbundnir NO gjafar (t.d.

glýceryl trínítrat (GTN), ísósorbíð tvínítrat (ISDN), natríumnítróprússíð (SNP), molsidómín), fosfótvísterasa hemlar af tegund 5 (PDE-5) og mínoxidíl.

Gæta skal varúðar þegar sapropteríntvíhýdróklóríð er ávísað sjúklingum sem fá meðferð með levódópa. Tilvik krampa, versnun krampa, aukins æsings og þirrings hafa komið fram hjá sjúklingum með BH4 skort við samhliða gjöf levódópa og sapropterín.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun sapropteríntvíhýdróklóríðs á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu.

Þær upplýsingar um sjúkdómstengda áhættu fyrir móður og/eða fóstur sem lágu fyrir úr rannsókn á allnokkrum þungunum og fæðingum lifandi barna (á bilinu 300-1.000) hjá konum með fenýlketonmigu (*Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) sýndu að ef ekkert var að gert tengdust hærri gildi fenýlalaníns en 600 $\mu\text{mol/l}$ mjög hárrí tíðni frávíka í formgerð tauga, hjarta og andlits og vaxtarfrávikum.

Fylgjast skal því nákvæmlega með blóðgildum fenýlalaníns hjá móður fyrir og meðan á meðgöngu stendur. Ef ekki er fylgst nákvæmlega með blóðgildum fenýlalaníns fyrir og meðan á meðgöngu stendur, getur það skaðað móðurina og fósturið. Takmarkanir á innihaldi fenýlalaníns í fæðu, undir eftirliti læknis, fyrir og á meðgöngu eru fyrsti valkostur við meðferð hjá þessum hópi sjúklinga.

Einungis ætti að íhuga notkun sapropteríntvíhýdróklóríðs ef strangt eftirlit með mataræði dregur ekki nægilega úr blóðgildi fenýlalaníns. Gæta skal varúðar við ávísun lyfsins hjá þunguðum konum.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort sapropterín eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota sapropteríntvíhýdróklóríð.

Frjósemi

Í forklinískum rannsóknum varð ekki vart við nein áhrif sapropteríns á frjósemi karla eða kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sapropterín Dipharma hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Um það bil 35% af þeim 579 sjúklingum, 4 ára og eldri, sem fengu meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði (5 til 20 mg/kg/dag) í klínísku rannsóknunum á sapropteríni fundu fyrir aukaverkunum. Algengustu aukaverkanirnar eru höfuðverkur og nefrennsli.

Í annarri klínískri rannsókn fengu u.þ.b. 30% af þeim 27 börnum, yngri en 4 ára sem fengið höfðu meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði (10 eða 20 mg/kg/dag), aukaverkanir. Þær aukaverkanir sem algengast var að tilkynnt væri um voru „lækkuð gildi aínósýru“ (lágt blóðgildi fenýlalaníns), uppköst og nefslímubólga.

Tafla yfir aukaverkanir

Í klínísku lykilrannsóknunum og reynslu eftir markaðssetningu fyrir sapropterín komu eftirfarandi aukaverkanir fram.

Notast er við eftirfarandi skilgreiningar á tíðniheitum: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmistilfelli (þar með talin alvarleg ofnæmisviðbrögð) og útbrot

Efnaskipti og næring

Algengar: Lágt blóðgildi fenýlalaníns

Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Mjög algengar: Nefrennsli

Algengar: Verkir í koki og barkakýli, nefbólga, hósti

Meltingarfæri

Algengar: Niðurgangur, uppköst, kviðverkir, meltingartruflun, ógleði

Tíðni ekki þekkt: Magabólga, vélindisbólga

Börn

Tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana voru að mestu leyti svipuð og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá höfuðverk og sundli eftir gjöf skammts af sapropteríntvíhýdróklóríði sem er hærri en hæsti ráðlagði skammtur 20 mg/kg/dag. Meðferð við ofskömmtnun skal beinast að einkennum. Vart varð við styttingu QT-bilsins (-8,32 msek) í rannsókn með stakan skammt yfir meðferðarskammti sem var 100 mg/kg (5-faldur ráðlagður hámarksskammtur); hafa skal þetta í huga við meðferð á sjúklingum sem eru með stytta QT-bil fyrir (t.d. sjúklingar sem eru með ættgengt heilkenni stutts QT-bils).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC-flokkur: A16AX07.

Verkunarháttur

Of hátt blóðgildi fenýlalaníns (hyperphenylalaninemia (HPA)) er greint sem óeðlileg hækkun á blóðgildi fenýlalaníns og er yfirleitt vegna víkjandi stökkbreytingar á frílítningi í genunum sem eru

tákn fyrir fenýlalanín hýdroxýlasa ensím (ef um er að ræða fenýlketonmigu, PKU) eða fyrir ensímin sem taka þátt í 6R-tetrahydrobiopterín (6R-BH4) nýmyndun eða endurnýjun (ef um er að ræða BH4 skort). BH4 skortur er flokkur raskana sem stafa af stökkbreytingum eða útfellingum í genunum sem eru tákn fyrir eitt af ensímunum fimm sem taka þátt í nýmyndun eða endurvinnslu BH4. Í báðum tilvikum er ekki hægt að umbreyta fenýlalaníni á virkan hátt í amínósýruna týrósín, sem veldur hækkuðum blóðgildum fenýlalaníns.

Sapropterín er samtengd útgáfa af 6R-BH4, sem kemur fyrir náttúrulega og er hjálparþáttur hýdroxýlasa fenýlalaníns, týrósíns og tryptófans.

Ástæðan fyrir gjöf sapropteríntvíhýdróklóríðs hjá sjúklingum með PKU sem svarar BH4 er að auka virkni gallaða fenýlalanínhýdroxýlasans og þannig auka eða koma á aftur oxunarumbrotum fenýlalaníns er nægja til að draga úr eða viðhalda blóðgildi fenýlalaníns, fyrirbyggja eða draga úr frekari uppsöfnun fenýlalaníns og auka þol gagnvart inntöku fenýlalaníns í fæði. Ástæðan fyrir gjöf sapropteríntvíhýdróklóríðs hjá sjúklingum með BH4 skort er að bæta upp ófullnægjandi gildi BH4, með því að koma aftur á virkni fenýlalanínhýdroxýlasa.

Verkun

Í klíniskri III. stigs þróunaráætlun fyrir sapropterín fólust 2 slembiraðaðar rannsóknir með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með PKU. Niðurstöður þessara rannsókna sýna fram á verkun sapropteríns við að lækka blóðgildi fenýlalaníns og auka þol gagnvart inntöku fenýlalaníns í fæði.

Hjá 88 einstaklingum með PKU sem illa gekk að stjórna og höfðu hækkuð blóðgildi fenýlalaníns við skimun, lækkaði sapropteríntvíhýdróklóríð 10 mg/kg/dag verulega blóðgildi fenýlalaníns samanborið við lyfleysu. Grunnildi fenýlalaníns í blóði fyrir hópinn sem fékk sapropterín og hópinn sem fékk lyfleysu voru svipuð með meðal grunnildi $\pm$ SD fenýlalaníns í blóði annars vegar 843 ± 300 míkromól/l og hins vegar 888 ± 323 míkromól/l. Meðal lækkunin $\pm$ SD frá grunnildi fenýlalaníns í blóði við lok 6 vikna rannsóknartímabilsins var 236 ± 257 míkromól/l hjá sapropteríntvíhýdróklóríð hópnum ($n=41$) samanborið við hækkun um $2,9 \pm 240$ míkromól/l hjá lyfleysuhópnum ($n=47$) ($p < 0,001$). Hjá sjúklingum með grunnildi fenýlalaníns í blóði ≥ 600 míkromól/l, höfðu 41,9% (13/31) af þeim sem fengu meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði og 13,2% (5/38) af þeim sem fengu lyfleysu blóðgildi fenýlalaníns < 600 míkromól/l í lok 6 vikna rannsóknartímabilsins ($p=0,012$).

Í aðskildri 10 vikna rannsókn með samanburði við lyfleysu var 45 PKU sjúklingum, með blóðgildi fenýlalaníns sem stýrt var með stöðugu fenýlalanínskertu fæði (blóðgildi fenýlalaníns ≤ 480 míkromól/l við innritun í rannsókn), slembiraðað 3:1 á meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði 20 mg/kg/dag ($n=33$) eða lyfleysu ($n=12$). Eftir 3 vikna meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði 20 mg/kg/dag, hafði blóðgildi fenýlalaníns lækkað verulega; meðal lækkunin $\pm$ SD frá grunnildi fenýlalaníns í blóði hjá þessum hópi var 149 ± 134 míkromól/l ($p < 0,001$). Eftir 3 vikur var einstaklingum bæði í sapropteríntvíhýdróklóríð og lyfleysuhópnum haldið á fenýlalanínskertu fæði og inntaka fenýlalaníns í fæði aukin eða minnkuð með stöðluðum fenýlalanín bætiefnum með það að markmiði að viðhalda blóðgildi fenýlalaníns < 360 míkromól/l. Marktækur munur var á þoli gagnvart fenýlalaníni í fæði hjá hópnum sem fékk sapropteríntvíhýdróklóríð samanborið við lyfleysuhópinn. Meðal hækkunin $\pm$ SD á þoli gagnvart fenýlalaníni í fæði var $17,5 \pm 13,3$ mg/kg/dag hjá hópnum sem fékk sapropteríntvíhýdróklóríð 20 mg/kg/dag, samanborið við $3,3 \pm 5,3$ mg/kg/dag hjá lyfleysuhópnum ($p = 0,006$). Hjá sapropterín hópnum var meðal heildarþol $\pm$ SD gagnvart fenýlalaníni í fæði $38,4 \pm 21,6$ mg/kg/dag meðan á meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði 20 mg/kg/dag stóð samanborið við $15,7 \pm 7,2$ mg/kg/dag fyrir meðferð.

Börn

Öryggi, verkun og þýðislyfjahvörf sapropteríns hjá börnum á aldrinum < 7 ára voru rannsökuð í tveimur opnum rannsóknum.

Fyrsta rannsóknin var fjölsetra, opin, slembiröðuð samanburðarrannsókn hjá börnum < 4 ára með staðfesta greiningu á PKU.

56 börnum með PKU sem voru <4 ára var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til þess að fá annaðhvort 10 mg/kg/dag af sapropteríni í tengslum við fenýlalanínskert fæði (n=27) eða aðeins fenýlalanínskert fæði (n=29) meðan á 26 vikna rannsóknartímabili stóð.

Ætlunin var að allir sjúklingar viðhéldu blóðgildi fenýlalaníns á bilinu 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (skilgreint sem ≥ 120 til <360 $\mu\text{mol/l}$) með því að fylgjast með fæðuinntöku á 26 vikna rannsóknartímabilinu. Ef þol sjúklings gagnvart inntöku fenýlalaníns í fæði hafði ekki aukist um >20% eftir u.þ.b. 4 vikur, samanborið við upphafsgildi, var skammturinn af sapropteríni aukinn í einu lagi í 20 mg/kg/dag.

Niðurstöður rannsóknarinnar sýndu að dagleg skömmtun með 10 eða 20 mg/kg/dag af sapropteríni í tengslum við fenýlalanínskert fæði bættu á tölfraðilega marktækan hátt þol gagnvart inntöku fenýlalaníns í fæði, samanborið við fenýlalanínskert fæði eingöngu, og viðhélt einnig blóðgildi fenýlalaníns á markbilinu (≥ 120 til <360 $\mu\text{mol/l}$). Aðlagð meðaltal þols gagnvart inntöku fenýlalaníns í fæði hjá hópnum sem fékk sapropterín í tengslum við fenýlalanínskert fæði var 80,6 mg/kg/dag og tölfraðilega marktækt hærra ($p < 0,001$) en aðlagð meðaltal þols gagnvart inntöku fenýlalaníns í fæði hjá hópnum sem aðeins fékk fenýlalanínskert fæði (50,1 mg/kg/dag). Í klínísku framhaldsrannsókninni viðhéldu sjúklingar þoli gagnvart inntöku fenýlalaníns í fæði á meðan þeir fengu meðferð með sapropteríni í tengslum við fenýlalanínskert fæði, sem sýndi fram á viðvarandi ávinning í meira en 3,5 ár.

Önnur rannsóknin var fjölsetra, opin rannsókn án samanburðar sem var hönnuð til að meta öryggi og verkun sapropteríns 20 mg/kg/dag, í tengslum við fenýlalanínskert fæði, til að viðhalda taugafræðilegri og vitsmunalegri virkni hjá börnum með PKU sem voru yngri en 7 ára þegar þau hófu þátttöku í rannsókninni. Fyrsti hluti rannsóknarinnar (4 vikur) var nýttur til að meta svörun sjúklunga við sapropteríni; annar hluti rannsóknarinnar (allt að 7 ára eftirfylgni) lagði mat á taugafræðilega og vitsmunalega virkni út frá aldurstengdum aðferðum og var einnig nýttur til að fylgjast með langtímaöryggi hjá sjúklingum sem sýndu svörun við sapropteríni. Sjúklingar með fyrirbyggjandi taugafræðilegar skemmdir og greindarskerðingu (IQ <80) voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Níutíu og þrír sjúklingar tóku þátt í fyrsta hlutanum og 65 sjúklingar tóku þátt í öðrum hluta, þar af voru 49 (75%) sjúklingar sem luku rannsókninni og 27 (42%) sjúklingar sem sýndu heildartölu greindar (e. Full Scale IQ (FSIQ)) á ári 7.

Meðalstuðlar fyrir stjórnun mataræðis héldust á bilinu 133 $\mu\text{mol/l}$ til 375 $\mu\text{mol/l}$ af fenýlalaníni í blóði fyrir alla aldurshópa, á öllum tímapiptum. Við upphafsgildi voru Bayley-III meðalskor (102, SD=9,1; n=27), WPPSI-III skor (101, SD=11, n=34) og WISC-IV skor (113, SD=9,8; n=4) innan meðalsviðs fyrir staðlað þýði.

Af 62 sjúklingum með að lágmarki tvö fyrirbyggjandi FSIQ-próf voru 95% neðri mörk öryggisbils fyrir meðalbreytingu á 2 ára tímabili, að meðaltali, -1,6 stig, sem er innan klínískt áætlaðrar breytingar sem nemur ± 5 stigum. Engar frekari aukaverkanir hafa verið greindar við langtímanotkun sapropteríns, þar sem meðaltímalengdin er 6,5 ár, hjá börnum yngri en 7 ára þegar þau hófu þátttöku í rannsókninni.

Takmarkaðar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum yngri en 4 ára með BH4 skort sem nota annað lyf með sama virka efninu (sapropterín) eða óskráð BH4 lyf.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásog

Sapropterín frásogast eftir inntöku lausnartöflunnar og hámarksþéttni (C_{max}) í blóði næst 3 til 4 klst. eftir inntöku á fastandi maga. Fæða hefur áhrif á hraða og umfang frásogs sapropteríns. Frásog sapropteríns er meira eftir fitu- og hitaæiningaríka máltíð, samanborið við á fastandi maga sem leiðir til að meðaltali, 40-85% hærri hámarksþéttni í blóði sem næst 4 til 5 klst. eftir inntöku.

Heildaraðgengi eða aðgengi hjá mönnum eftir inntöku er ekki þekkt.

Dreifing

Í forklínískum rannsóknum, dreifðist sapropterín aðallega til nýrna, nýrnahetta og lifrar, samkvæmt

mati á þéttni heildar- og minnkaðs bíópteríngildis. Eftir gjöf geislamerkts sapropteríns í bláæð hjá rottum reyndist geislavirkni dreifast í fóstur. Sýnt var fram á útskilnað heildar bíópteríns í mjólk hjá rottum með gjöf í bláæð. Engin aukning á heildar bíópterínþéttni kom fram hvorki hjá föstrum né í mjólk hjá rottum við gjöf 10 mg/kg af sapropteríntvíhýdróklóríðs til inntöku.

Umbrot

Sapropteríntvíhýdróklóríð er umbrotið aðallega í lifur í tvíhýdróbíópterín og bíópterín. Þar sem sapropteríntvíhýdróklóríð er samtengd útgáfa af 6R-BH4 sem kemur náttúrulega fyrir; er eðlilegt að gera ráð fyrir að það gangist undir sömu umbrot, þ.m.t. endurmyndun 6R-BH4.

Brotthvarf

Eftir gjöf í bláæð hjá rottum er sapropteríntvíhýdróklóríð aðallega skilið út í þvagi. Eftir inntöku er það skilið út aðallega með hægðum, en lítið hlutfall er skilið út í þvagi.

Þýðislyfjahvörf

Greining á þýðislyfjahvörfum sapropteríns hjá sjúklingum frá fæðingu og fram að 49 ára aldri sýndi að líkamspýngd er eina skýribreytan sem hefur veruleg áhrif á úthreinsun eða dreifingarrúmmál.

Lyfjamilliverkanir

In vitro rannsóknir

Sapropterín hvorki hamlaði CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4/5 né virkjaði CYP1A2, 2B6 eða 3A4/5 *in vitro*.

Samkvæmt *in vitro* rannsókn er hugsanlegt að sapropteríntvíhýdróklóríð geti hamlað p-glýkópróteini (P-gp) og viðnámspróteini brjóstakrabbameins (BCRP) í þörmum í ráðlögðum skömmtum. Hærri þéttni sapropteríns í þörmum þarf til að hamla BCRP heldur en P-gp, þar sem hömlunargeta í þörmum fyrir BCRP (IC₅₀=267 µM) er lægri en fyrir P-gp (IC₅₀=158 µM).

In vivo rannsóknir

Hjá heilbrigðum þátttakendum hafði gjöf staks skammts af sapropteríni í hámarks meðferðarskammtinum 20 mg/kg engin áhrif á lyfjahvörf staks skammts af digoxíni (hvarfefni P-gp) sem gefinn var samhliða. Með hliðsjón af niðurstöðum *in vitro* og *in vivo* rannsókna er ólíklegt að samhliða gjöf sapropteríns auki altæka útsetningu fyrir lyfjum sem eru hvarfefni viðnámspróteins brjóstakrabbameins.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi (miðtaugakerfi, öndunarfæri, hjarta og æðar, þvag- og kynfæri) og eiturverkunum á æxlun.

Aukin tíðni smásærra vefjabreytinga í nýrum (safnþíplulútsækni (collecting tubule basophilia)) kom fram hjá rottum eftir langvinna gjöf sapropteríntvíhýdróklóríðs til inntöku við útsetningu sem var svipuð eða aðeins yfir hæsta ráðlagða skammti hjá mönnum.

Sapropterín reyndist hafa væg stökkbreytandi áhrif í bakteríufrumum og aukning í litningafrávikum kom fram í frumum í lungum og eggjastokkum kínerskra hamstra. Sapropterín hefur hins vegar ekki reynt hafa eiturverkanir á erfðaeftni í *in vitro* prófunum með eitilfrumum úr mönnum eða *in vivo* rannsóknum með örkjörnum úr músun.

Engin æxlismyndandi áhrif komu fram í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músun með

skömmtum til inntöku allt að 250 mg/kg/dag (12,5 til 50 sinnum ráðlagðir skammtar hjá mönnum).

Uppköst komu fram bæði í rannsókninni á lyfjafræðilegu öryggi og rannsókninni á eiturverkunum eftir endurtekna skammta. Uppköst eru talin tengjast pH lausnarinnar sem inniheldur sapropterín.

Engar greinilegar vísbendingar um vansköpunarvaldandi áhrif komu fram hjá rottum og kaninum í skömmtum sem voru um 3 og 10 sinnum hærri en hæsti ráðlagður skammtur hjá mönnum, miðað við líkamsyfirborð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)
Krospóvídón tegund A
Kópóvídón K 28
Askorbínsýra (E300)
Natríumsterýlfúmarat
Ríbóflavín (E101)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE glas með skrúfuðu barnaöryggisloki sem inniheldur þurrkefni (kísilhlaup).

Hvert glas inniheldur 30 eða 120 lausnartöflur.

1 glas í hverri öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Undirbúningur og meðhöndlun

Setja skal Sapropterin Dipharma lausnartöflur í vatn eða eplasafa og hræra þar til þær eru uppleystar. Einnig má blanda lausnartöflunum í lítið magn af mjúku mat (svo sem eplasósu eða búiðingi). Gefa skal blönduna innan 15 til 20 mínútna. Varðandi notkunarleiðbeiningar, sjá kafla 4.2.

Lyfjagið um magaslöngu

Gefa má ávísaðan skammt af Saproterin Dipharma lausnartöflum, uppleystum í vatni, um magaslöngu ≥ 4 Fr (franskur kvarði á hollegg). Ef lyfið er gefið með magaslöngu skal heilbrigðisstarfsmaður velja viðeigandi slöngu sem er fæanleg á almennum markaði.

Sýnt hefur verið fram á að magaslöngur úr pólývínýlklóríði (PVC) og pólýúretani (PUR) og PEG magaslöngur úr sílikoni samrýmist mixtúrunni. Stærð slöngunnar sem talin er viðeigandi fyrir fyrirhugaða notkun og aldurshóp er 4 til 18 Fr, þ.e. litlar til meðalstórar slöngur fyrir börn og fullorðna. Fylgið leiðbeiningum framleiðandans um magaslönguna til að gefa lyfið. Til að tryggja fullnægjandi skömmtun verður að skola magaslönguna með vatni eftir að mixtúran hefur verið gefin. Ráðlögð stærð og skolunarrúmmál magaslöngu til að ná fullum skammti er að finna í töflunni hér að neðan.

Tafla 5: Ráðlögð stærð og skolunarrúmmál magaslöngu

Ráðlögð stærð slöngu (þvermál)	Ráðlagt skolunarrúmmál (miðað við slöngu af lengd)
4 Fr	1 ml (50 cm)
8 Fr	10 ml (125 cm)
10 Fr	15 ml (100 cm)
18 Fr	40 ml (125 cm)

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16/02/2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Sapropterin Dipharma 100 mg mixtúrduft, lausn
Sapropterin Dipharma 500 mg mixtúrduft, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Sapropterin Dipharma 100 mg mixtúrduft, lausn

Hver skammtapoki inniheldur 100 mg af sapropteríntvíhýdróklóríði (sapropterin dihydrochloride) sem jafngildir 77 mg af sapropteríni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtapoki inniheldur 0,3 mmól (11,7 mg) af kalíum.

Sapropterin Dipharma 500 mg mixtúrduft, lausn

Hver skammtapoki inniheldur 500 mg af sapropteríntvíhýdróklóríði (sapropterin dihydrochloride) sem jafngildir 384 mg af sapropteríni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtapoki inniheldur 1,6 mmól (62,6 mg) af kalíum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúrduft, lausn.

Hvítt eða gulleitt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sapropterin Dipharma er ætlað til meðferðar við of háu fenýlalaníni í blóði (hyperphenylalaninemia (HPA)) hjá fullorðnum og börnum á öllum aldri með fenýlketonmigu (PKU) sem sýnt hefur verið fram á að svari slíkri meðferð (sjá kafla 4.2).

Sapropterin Dipharma er einnig ætlað til meðferðar við of háu fenýlalaníni í blóði (hyperphenylalaninemia (HPA)) hjá fullorðnum og börnum á öllum aldri með tetrahydrobíópterín (BH4) skort sem sýnt hefur verið fram á að svari slíkri meðferð (sjá kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð við PKU og BH4 skorti skal hefja og fylgja eftir meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði.

Virkt eftirlit með inntöku fenýlalaníns í fæðu og heildarneyslu próteina er nauðsynlegt meðan á töku lyfsins stendur til að tryggja viðunandi stjórnum á blóðgildi fenýlalaníns og jafnvægi í næringu.

Þar sem HPA af völdum PKU eða BH4 skorts er langvinnt ástand, er sapropteríntvíhýdróklóríð ætlað til langtímanotkunar þegar sýnt hefur verið fram á svörun (sjá kafla 5.1).

Skammtar

PKU

Upphafsskammtur af sapropteríntvíhýdróklóríði hjá fullorðnum og börnum með PKU er 10 mg/kg líkamsþyngdar einu sinni á dag. Skammturinn er aðlagður, yfirleitt á milli 5 og 20 mg/kg/dag, til að ná fram og viðhalda viðeigandi blóðgildi fenýlalaníns samkvæmt skilgreiningu læknisins.

BH4 skortur

Upphafsskammturinn af sapropteríntvíhýdróklóríði hjá fullorðnum og börnum með BH4 skort er 2 til 5 mg/kg líkamsþyngdar í heildardagskammt. Skammta má aðlaga upp í allt að 20 mg/kg alls á dag.

Fyrir sjúklinga með yfir 20 kg líkamsþyngd skal námunda reiknaðan dagskammt samkvæmt líkamsþyngd að næsta margfeldi af 100 mg.

Breytingar á skömmtum

Meðferð með sapropteríni kann að draga úr blóðgildi fenýlalaníns þannig að það verði lægra en æskilegt meðferðargildi. Aðlaga getur þurft sapropteríntvíhýdróklóríð-skammtinn eða breyta inntöku fenýlalaníns í fæðu til að ná fram og viðhalda blóðgildi fenýlalaníns innan æskilegra meðferðarviðmiða.

Mæla skal blóðgildi fenýlalaníns og týrósíns, einkum hjá börnum, einum til tveimur vikum eftir hverja skammtaaðlögun og fylgjast skal með þeim reglulega eftir það samkvæmt leiðbeiningum læknisins sem sér um meðferðina.

Ef ófullnægjandi stjórn á blóðgildi fenýlalaníns kemur í ljós meðan á meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði stendur, skal meta meðferðarhaldni sjúklings hvað varðar lyfjameðferð og mataræði áður en aðlögun á skammti sapropteríns er íhuguð.

Ekki má stöðva meðferð nema undir eftirliti læknis. Tíðara eftirlit kann að vera nauðsynlegt þar sem blóðgildi fenýlalaníns getur hækkað. Breyting á mataræði kann að vera nauðsynleg til að viðhalda blóðgildi fenýlalaníns innan æskilegra meðferðarmarka.

Ákvörðun svörunar

Það er mjög mikilvægt að hefja meðferð eins snemma og hægt er til að koma í veg fyrir að óafturkræf klínísk einkenni truflana í taugakerfi komi fram hjá börnum og vitsmunalegar takmarkanir og geðrænar truflanir hjá fullorðnum vegna viðvarandi hækkunar fenýlalaníns í blóði.

Svörun við lyfinu er ákvörðuð með lækkun fenýlalaníns í blóði. Blóðgildi fenýlalaníns skal kanna áður en sapropteríntvíhýdróklóríð meðferð er gefin og eftir notkun í ráðlögðum upphafsskammti í 1 viku. Ef lækkunin á blóðgildi fenýlalaníns er ekki fullnægjandi, má hækka skammtinn vikulega í að hámarki 20 mg/kg/dag með áframhaldandi vikulegu eftirliti með blóðgildi fenýlalaníns í einn mánuð. Inntöku fenýlalaníns með fæðu skal haldið stöðugri þennan tíma.

Viðunandi svörun er skilgreind sem ≥ 30 prósent lækkun á blóðgildi fenýlalaníns eða að viðhalda þeim markmiðum sem skilgreind eru fyrir gildi fenýlalaníns í blóði hjá einstökum sjúklingi af lækninum sem stjórnar meðferðinni. Sjúklingar, sem ná ekki viðunandi svörun að þessu marki á mánaðar reynslutímabilinu sem lýst hefur verið, eru ekki taldir svara meðferð; þessir sjúklingar ættu ekki að fá meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði og hætta skal gjöf sapropteríntvíhýdróklóríðs.

Þegar sýnt hefur verið fram á svörun við lyfinu, má aðlaga skammtinn á bilinu 5 til 20 mg/kg/dag samkvæmt svörun við meðferð.

Ráðlagt er að mæla blóðgildi fenýlalaníns og týrósíns einni til tveimur vikum eftir hverja skammtaaðlögun og að fylgjast með þeim reglulega eftir það samkvæmt leiðbeiningum læknisins sem sér um meðferðina.

Sjúklingar í sapropteríntvíhýdróklóríð meðferð þurfa að halda áfram að vera á fenýlalanínskertu fæði og fara reglulega í klínískt mat (svo sem eftirlit með blóðgildum fenýlalaníns og týrósíns, inntöku næringarefna og skynhreyfðroska).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun sapropteríntvíhýdróklóríðs hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Gæta skal varúðar við ávísun lyfsins hjá öldruðum sjúklingum.

Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun sapropteríntvíhýdróklóríðs hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við ávísun lyfsins hjá þessum sjúklingum.

Börn

Skömmun er sú sama handa fullorðnum, börnum og unglíngum.

Lyfjagiðf

Til inntöku.

Sapropterin Dipharma skal gefa með máltíð til að auka frásogið.

Sjúklingum með PKU skal gefa Sapropterin Dipharma sem stakan dagskammt og á sama tíma dags, helst að morgni.

Hjá sjúklingum með BH4-skort skal skipta heildardagskammti í 2 til 3 lyfjagjafir sem dreifast yfir daginn.

Neyta skal lausnarinnar innan 30 mínútna frá því að lyfið er leyst upp. Ónotaðri lausn skal farga eftir gjöf.

Ávísaðan skammt af Sapropterin Dipharma mixtúrdufti, uppleystu í vatni, má gefa um magaslöngu ≥ 4 Fr (franskur kvarði á hollegg). Fylgið leiðbeiningum framleiðandans um magaslönguna til að gefa lyfið. Til að tryggja fullnægjandi skömmun verður að skola magaslönguna með vatni eftir að mixtúran hefur verið gefin. Sjá frekari upplýsingar í kafla 6.6.

Sjúklingar sem vega meira en 20 kg

Setja skal innihald skammtapokans/pokanna í 60 til 240 ml af vatni eða eplasafa og hræra þar til það hefur leyst upp. Einnig má blanda mixtúrduftinu í lítið magn af mjúkum matvælum, svo sem eplasósu eða búðingi.

Börn með allt að 20 kg líkamsþyngd (notið eingöngu 100 mg skammtapoka með dufti)

Mælibúnaðurinn sem þarf fyrir skömmun handa börnum með allt að 20 kg líkamsþyngd (þ.e. bikar með kvarðamerkingum við 20, 40, 60, 80 ml; 10 ml og 20 ml munngjafarsprautur með kvarðamerkingum með 1 ml millibili) fylgir ekki Sapropterin Dipharma pakkningunni. Þessi búnaður er fenginn sérhæfðum barnadeildum á sviði meðfæddra efnaskiptagalla og þar er hann afhentur umönnunaraðilum sjúklinga.

Leysa skal upp viðeigandi fjölda af 100 mg skammtapokum í því rúmmáli vatns eða eplasafa sem lýst er í töflum 1-4 samkvæmt ávísuðum heildardagsskammti. Fyrir skammta sem jafngilda 100 mg og margfeldi af 100 mg má einnig blanda mixtúrduftinu í lítið magn af mjúkum mat, svo sem eplasósu eða búðingi.

Ef eingöngu þarf að gefa hluta af lausninni skal nota munngjafarsprautu til þess að draga upp það rúmmál lausnar sem gefa á. Síðan má flytja lausnina yfir í annan bolla til lyfjagjafar. Ef um er að ræða lítill ungbörn má nota munngjafarsprautu. Nota skal 10 ml munngjafarsprautu til þess að gefa rúmmál sem nemur ≤ 10 ml og 20 ml munngjafarsprautu til þess að gefa rúmmál sem nemur > 10 ml.

Tafla 1: Skömmunartafla fyrir börn sem vega allt að 20 kg og skammt sem nemur 2 mg/kg á dag

Þyngd (kg)	Heildarskammtur (mg/dag)	Fjöldi af skammtapokum sem leysa á upp (eingöngu 100 mg styrkleiki)	Rúmmál sem leysa á töflurnar í (ml)	Rúmmál lausnar sem gefa á (ml)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

*Sýnir rúmmál heildardagskammts

Farga skal ónotaðri lausn með uppleystri mixtúru innan 30 mínútna.

Tafla 2: Skömmtunartafla fyrir börn sem vega allt að 20 kg og skammt sem nemur 5 mg/kg á dag

Þyngd (kg)	Heildarskammtur (mg/dag)	Fjöldi af skammtapokum sem leysa á upp (eingöngu 100 mg styrkleiki)	Rúmmál sem leysa á töflurnar í (ml)	Rúmmál lausnar sem gefa á (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

*Sýnir rúmmál heildardagskammts

Farga skal ónotaðri lausn með uppleystri mixtúru innan 30 mínútna.

Tafla 3: Skömmtunartafla fyrir börn sem vega allt að 20 kg og skammt sem nemur 10 mg/kg á dag

Þyngd (kg)	Heildarskammtur (mg/dag)	Fjöldi af skammtapokum sem leysa á upp (eingöngu 100 mg styrkleiki)	Rúmmál sem leysa á töflurnar í (ml)	Rúmmál lausnar sem gefa á (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

*Sýnir rúmmál heildardagskammts

Farga skal ónotaðri lausn með uppleystri mixtúru innan 30 mínútna.

Tafla 4: Skömmtunartafla fyrir börn sem vega allt að 20 kg og skammt sem nemur 20 mg/kg á dag

Þyngd (kg)	Heildarskammtur (mg/dag)	Fjöldi af skammtapokum sem leysa á upp (eingöngu 100 mg styrkleiki)	Rúmmál sem leysa á töflurnar í (ml)	Rúmmál lausnar sem gefa á (ml)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76

20	400	4	80	80
----	-----	---	----	----

*Sýnir rúmmál heildardagskammts

Farga skal ónotaðri lausn með uppleystri mixtúru innan 30 mínútna.

Við þrif skal fjarlægja bulluna úr hólknunum á munngjafarsprautunni. Þvo skal báða hluta munngjafarsprautunnar og bikarinn með volgu vatni og láta þorna. Þegar munngjafarsprautan hefur þornað skal setja bulluna aftur í hólkin. Geyma skal munngjafarsprautuna og bikarinn til næstu notkunar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Inntaka fæðu

Sjúklingar í sapropteríntvíhýdróklóríð meðferð þurfa að halda áfram að vera á fenýlalanínskertu fæði og fara reglulega í klínískt mat (svo sem eftirlit með blóðgildum fenýlalaníns og týrósíns, inntöku næringarefna og skynhreyfiproska).

Lág blóðgildi fenýlalaníns og týrósíns

Stöðug eða endurtekin truflun í fenýlalanín-týrósín-tvíhýdroxý-L-fenýlalanín (DOPA) efnaskiptaferlinum getur valdið ófullnægjandi nýmyndun próteina og taugaboðefna í líkamanum. Langvarandi útsetning fyrir of lágum blóðgildum fenýlalaníns og týrósíns hjá ungbörnum hefur verið tengd skertum þroska tauga. Virk stjórnun á magni fenýlalaníns í fæðu og heildar próteinneyslu er nauðsynleg meðan á töku sapropteríntvíhýdróklóríðs stendur til að tryggja viðunandi stjórnun á blóðgildum fenýlalaníns og týrósíns og jafnvægi í næringu.

Raskanir á heilsu

Ráðlagt er að leita læknis ef veikindi verða þar sem blóðgildi fenýlalaníns gætu aukist.

Krampar

Gæta skal varúðar þegar sapropteríntvíhýdróklóríði er ávísað sjúklingum sem fá meðferð með levódópa. Vart hefur orðið við tilvik krampa, versunar krampa, aukins æsings og pírings við samhliða lyfjagjöf levódópa og sapropteríns hjá sjúklingum með BH4 skort (sjá kafla 4.5).

Meðferð hætt

Bakslag, skilgreint sem hækkuð blóðgildi fenýlalaníns upp fyrir gildi fyrir meðferð, gæti komið fram þegar meðferð er hætt.

Kalíummagn

Sapropterin Dipharm 100 mg mixtúrudoft, lausn

Lyfið inniheldur 0,3 mmól (11,7 mg) af kalíum í hverjum skammtapoka. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingar á kalíumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

Sapropterin Dipharm 500 mg mixtúrudoft, lausn

Lyfið inniheldur 1,6 mmól (62,6 mg) af kalíum í hverjum skammtapoka. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingar á kalíumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þó samhliða gjöf tvíhýdróflátredúktasa (t.d. metótrexats, trímétópríms) hafi ekki verið rannsökuð, gætu slík lyf truflað BH4 efnaskipti. Ráðlagt er að gæta varúðar við notkun slíkra lyfja meðan sapropteríntvíhýdróklóríð er tekið.

BH4 er hjálparbáttur köfnunarefnisoxíðlígasa. Ráðlagt er að gæta varúðar við notkun sapropteríntvíhýdróklóríðs samhliða öllum efnum sem valda æðavíkkun, þ.m.t. þeim sem notuð eru á húð, með áhrifum á efnaskipti eða virkni köfnunarefnisoxíðs (NO) þ.m.t. hefðbundnir NO gjafar (t.d. glýceryl trínítrat (GTN), ísósorbíð tvínítrat (ISDN), natríumnítróprússíð (SNP), molsidómín), fosfótvíesterasa hemlar af tegund 5 (PDE-5) og mínoxidíl.

Gæta skal varúðar þegar sapropteríntvíhýdróklóríð er ávísað sjúklingum sem fá meðferð með levódópa. Tilvik krampa, versnun krampa, aukins æsings og pirrings hafa komið fram hjá sjúklingum með BH4 skort við samhliða gjöf levódópa og sapropterín.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun sapropteríntvíhýdróklóríðs á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu.

Þær upplýsingar um sjúkdómstengda áhættu fyrir móður og/eða fóstur sem lágu fyrir úr rannsókn á allnokkrum þungunum og fæðingum lifandi barna (á bilinu 300-1.000) hjá konum með fenýlketonmigu (*Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) sýndu að ef ekkert var að gert tengdust hærri gildi fenýlalaníns en 600 $\mu\text{mol/l}$ mjög hárrí tíðni frávíka í formgerð tauga, hjarta og andlits og vaxtarfrávikum.

Fylgjast skal því nákvæmlega með blóðgildum fenýlalaníns hjá móður fyrir og meðan á meðgöngu stendur. Ef ekki er fylgst nákvæmlega með blóðgildum fenýlalaníns fyrir og meðan á meðgöngu stendur, getur það skaðað móðurina og fóstrið. Takmarkanir á innihaldi fenýlalaníns í fæðu, undir eftirliti læknis, fyrir og á meðgöngu eru fyrsti valkostur við meðferð hjá þessum hópi sjúklinga.

Einungis ætti að íhuga notkun sapropteríntvíhýdróklóríðs ef strangt eftirlit með mataræði dregur ekki nægilega úr blóðgildi fenýlalaníns. Gæta skal varúðar við ávísun lyfsins hjá þunguðum konum.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort sapropterín eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota sapropteríntvíhýdróklóríð.

Frjósemi

Í forklínískum rannsóknum varð ekki vart við nein áhrif sapropteríns á frjósemi karla eða kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sapropterín Dipharma hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Um það bil 35% af þeim 579 sjúklingum, 4 ára og eldri, sem fengu meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði (5 til 20 mg/kg/dag) í klínísku rannsóknunum á sapropteríni fundu fyrir aukaverkunum. Algengustu aukaverkanirnar eru höfuðverkur og nefrennsli.

Í annarri klínískri rannsókn fengu u.þ.b. 30% af þeim 27 börnum, yngri en 4 ára sem fengið höfðu meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði (10 eða 20 mg/kg/dag), aukaverkanir. Þær aukaverkanir sem algengast var að tilkynnt væri um voru „lækkuð gildi aínósýru“ (lágt blóðgildi fenýlalaníns), uppköst og nefslímubólga.

Tafla yfir aukaverkanir

Í klínísku lykilrannsóknunum og reynslu eftir markaðssetningu fyrir sapropterín komu eftirfarandi aukaverkanir fram.

Notast er við eftirfarandi skilgreiningar á tíðniheitum: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmistilfelli (þar með talin alvarleg ofnæmisviðbrögð) og útbrot

Efnaskipti og næring

Algengar: Lágt blóðgildi fenýlalaníns

Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Mjög algengar: Nefrennsli

Algengar: Verkir í koki og barkakýli, nefbólga, hósti

Meltingarfæri

Algengar: Niðurgangur, uppköst, kviðverkir, meltingartruflun, ógleði

Tíðni ekki þekkt: Magabólga, vélindisbólga

Börn

Tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana voru að mestu leyti svipuð og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Greint hefur verið frá höfuðverk og sundli eftir gjöf skammts af sapropteríntvíhýdróklóríði sem er hærri en hæsti ráðlagði skammtur 20 mg/kg/dag. Meðferð við ofskömmtn skal beinast að einkennum. Vart varð við styttingu QT-bilsins (-8,32 msek) í rannsókn með stakan skammt yfir meðferðarskammti sem var 100 mg/kg (5-faldur ráðlagður hámarksskammtur); hafa skal þetta í huga við meðferð á sjúklingum sem eru með stytta QT-bil fyrir (t.d. sjúklingar sem eru með ættgengt heilkenni stutts QT-bils).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC-flokkur: A16AX07.

Verkunarháttur

Of hátt blóðgildi fenýlalaníns (hyperphenylalaninemia (HPA)) er greind sem óeðlileg hækkun á blóðgildi fenýlalaníns og er yfirleitt vegna víkjandi stökkbreytingar á frílitningi í genunum sem eru tákn fyrir fenýlalanín hýdroxýlasa ensím (ef um er að ræða fenýlketonmigu, PKU) eða fyrir ensímin sem taka þátt í 6R-tetrahydrobiopterín (6R-BH4) nýmyndun eða endurnýjun (ef um er að ræða BH4 skort). BH4 skortur er flokkur raskana sem stafa af stökkbreytingum eða útfellingum í genunum sem eru tákn fyrir eitt af ensímunum fimm sem taka þátt í nýmyndun eða endurvinnslu BH4. Í báðum tilvikum er ekki hægt að umbreyta fenýlalaníni á virkan hátt í amínósýruna týrósín, sem veldur hækkuðum blóðgildum fenýlalaníns.

Sapropterín er samtengd útgáfa af 6R-BH4, sem kemur fyrir náttúrulega og er hjálparþáttur hýdroxýlasa fenýlalaníns, týrósíns og tryptófans.

Ástæðan fyrir gjöf sapropteríntvíhýdróklóríðs hjá sjúklingum með PKU sem svarar BH4 er að auka virkni gallaða fenýlalanínhýdroxýlasans og þannig auka eða koma á aftur oxunarumbrotum fenýlalaníns er nægja til að draga úr eða viðhalda blóðgildi fenýlalaníns, fyrirbyggja eða draga úr frekari uppsöfnun fenýlalaníns og auka þol gagnvart inntöku fenýlalaníns í fæði. Ástæðan fyrir gjöf sapropteríntvíhýdróklóríðs hjá sjúklingum með BH4 skort er að bæta upp ófullnægjandi gildi BH4, með því að koma aftur á virkni fenýlalanínhýdroxýlasa.

Verkun

Í klíniskri III. stigs þróunaráætlun fyrir sapropterín fólust 2 slembiraðaðar rannsóknir með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með PKU. Niðurstöður þessara rannsókna sýna fram á verkun sapropteríns við að lækka blóðgildi fenýlalaníns og auka þol gagnvart inntöku fenýlalaníns í fæði.

Hjá 88 einstaklingum með PKU sem illa gekk að stjórna og höfðu hækkuð blóðgildi fenýlalaníns við skimun, lækkaði sapropteríntvíhýdróklóríð 10 mg/kg/dag verulega blóðgildi fenýlalaníns samanborið við lyfleysu. Grunnildi fenýlalaníns í blóði fyrir hópinn sem fékk sapropterín og hópinn sem fékk lyfleysu var svipuð með meðal grunnildi $\pm$ SD fenýlalaníns í blóði annars vegar 843 ± 300 míkromól/l og hins vegar 888 ± 323 míkromól/l. Meðal lækkunin $\pm$ SD frá grunnildi fenýlalaníns í blóði við lok 6 vikna rannsóknartímabilsins var 236 ± 257 míkromól/l hjá sapropteríntvíhýdróklóríð hópnum ($n=41$) samanborið við hækkun um $2,9 \pm 240$ míkromól/l hjá lyfleysuhópnum ($n=47$) ($p < 0,001$). Hjá sjúklingum með grunnildi fenýlalaníns í blóði ≥ 600 míkromól/l, höfðu 41,9% (13/31) af þeim sem fengu meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði og 13,2% (5/38) af þeim sem fengu lyfleysu blóðgildi fenýlalaníns < 600 míkromól/l í lok 6 vikna rannsóknartímabilsins ($p=0,012$).

Í aðskildri 10 vikna rannsókn með samanburði við lyfleysu var 45 PKU sjúklingum með blóðgildi fenýlalaníns sem stýrt var með stöðugu fenýlalanínskertu fæði (blóðgildi fenýlalaníns ≤ 480 míkromól/l við innritun í rannsókn) slembiraðað 3:1 á meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði 20 mg/kg/dag ($n=33$) eða lyfleysu ($n=12$). Eftir 3 vikna meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði 20 mg/kg/dag, hafði blóðgildi fenýlalaníns lækkað verulega; meðal lækkunin $\pm$ SD frá grunnildi fenýlalaníns í blóði hjá þessum hópi var 149 ± 134 míkromól/l ($p < 0,001$). Eftir 3 vikur var einstaklingum bæði í sapropteríntvíhýdróklóríð og lyfleysuhópnum haldið á fenýlalanínskertu fæði og inntaka fenýlalaníns í fæði aukin eða minnkuð með stöðluðum fenýlalanín bætiefnum með það að markmiði að viðhalda blóðgildi fenýlalaníns < 360 míkromól/l. Marktækur munur var á þoli gagnvart fenýlalaníni í fæði hjá hópnum sem fékk sapropteríntvíhýdróklóríð samanborið við lyfleysuhópinn. Meðal hækkunin $\pm$ SD á þoli gagnvart fenýlalaníni í fæði var $17,5 \pm 13,3$ mg/kg/dag hjá hópnum sem fékk sapropteríntvíhýdróklóríð 20 mg/kg/dag, samanborið við $3,3 \pm 5,3$ mg/kg/dag hjá lyfleysuhópnum ($p = 0,006$). Hjá sapropterín hópnum var meðal heildarþol $\pm$ SD gagnvart fenýlalaníni í fæði $38,4 \pm 21,6$ mg/kg/dag meðan á meðferð með sapropteríntvíhýdróklóríði 20 mg/kg/dag stóð samanborið við $15,7 \pm 7,2$ mg/kg/dag fyrir meðferð.

Börn

Öryggi, verkun og þýðislyfjahlvörf sapropteríns hjá börnum á aldrinum <7 ára voru rannsökuð í tveimur opnum rannsóknum.

Fyrsta rannsóknin var fjölsetra, opin, slembiröðuð samanburðarrannsókn hjá börnum <4 ára með staðfesta greiningu á PKU.

56 börnum með PKU sem voru <4 ára var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til þess að fá annaðhvort 10 mg/kg/dag af sapropteríni í tengslum við fenýlalanínskert fæði (n=27) eða aðeins fenýlalanínskert fæði (n=29) meðan á 26 vikna rannsóknartímabili stóð.

Ætlunin var að allir sjúklingar viðhéldu blóðgildi fenýlalaníns á bilinu 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (skilgreint sem ≥ 120 til <360 $\mu\text{mol/l}$) með því að fylgjast með fæðuinntöku á 26 vikna rannsóknartímabilinu. Ef þol sjúklings gagnvart inntöku fenýlalaníns í fæði hafði ekki aukist um >20% eftir u.þ.b. 4 vikur, samanborið við upphafsgildi, var skammturinn af sapropteríni aukinn í einu lagi í 20 mg/kg/dag.

Niðurstöður rannsóknarinnar sýndu að dagleg skömmtun með 10 eða 20 mg/kg/dag af sapropteríni í tengslum við fenýlalanínskert fæði bættu á tölfraðilega marktækan hátt þol gagnvart inntöku fenýlalaníns í fæði, samanborið við fenýlalanínskert fæði eingöngu, og viðhélt einnig blóðgildi fenýlalaníns á markbilinu (≥ 120 til <360 $\mu\text{mol/l}$). Aðlagð meðaltal þols gagnvart inntöku fenýlalaníns í fæði hjá hópnum sem fékk sapropterín í tengslum við fenýlalanínskert fæði var 80,6 mg/kg/dag og tölfraðilega marktækt hærra ($p < 0,001$) en aðlagð meðaltal þols gagnvart inntöku fenýlalaníns í fæði hjá hópnum sem aðeins fékk fenýlalanínskert fæði (50,1 mg/kg/dag). Í klínísku framhaldsrannsókninni viðhéldu sjúklingar þoli gagnvart inntöku fenýlalaníns í fæði á meðan þeir fengu meðferð með sapropteríni í tengslum við fenýlalanínskert fæði, sem sýndi fram á viðvarandi ávinning í meira en 3,5 ár.

Önnur rannsóknin var fjölsetra, opin rannsókn án samanburðar sem var hönnuð til að meta öryggi og verkun sapropteríns 20 mg/kg/dag, í tengslum við fenýlalanínskert fæði, til að viðhalda taugafræðilegri og vitsmunalegri virkni hjá börnum með PKU sem voru yngri en 7 ára þegar þau hófu þátttöku í rannsókninni. Fyrsti hluti rannsóknarinnar (4 vikur) var nýttur til að meta svörun sjúklinga við sapropteríni; annar hluti rannsóknarinnar (allt að 7 ára eftirfylgni) lagði mat á taugafræðilega og vitsmunalega virkni út frá aldurstengdum aðferðum og var einnig nýttur til að fylgjast með langtímaöryggi hjá sjúklingum sem sýndu svörun við sapropteríni. Sjúklingar með fyrirbyggjandi taugafræðilegar skemmdir og greindarskerðingu (IQ <80) voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Níutíu og þrír sjúklingar tóku þátt í fyrsta hlutanum og 65 sjúklingar tóku þátt í öðrum hluta, þar af voru 49 (75%) sjúklingar sem luku rannsókninni og 27 (42%) sjúklingar sem sýndu heildartölu greindar (e. Full Scale IQ (FSIQ)) á ári 7.

Meðalstuðlar fyrir stjórnun mataræðis héldust á bilinu 133 $\mu\text{mol/l}$ til 375 $\mu\text{mol/l}$ af fenýlalaníni í blóði fyrir alla aldurshópa, á öllum tímapiðum. Við upphafsgildi voru Bayley-III meðalskor (102, SD=9,1; n=27), WPPSI-III skor (101, SD=11, n=34) og WISC-IV skor (113, SD=9,8; n=4) innan meðalsviðs fyrir staðlað þýði.

Af 62 sjúklingum með að lágmarki tvö fyrirbyggjandi FSIQ-próf voru 95% neðri mörk öryggisbils fyrir meðalbreytingu á 2 ára tímabili, að meðaltali, -1,6 stig, sem er innan klínískt áætlaðrar breytingar sem nemur ± 5 stigum. Engar frekari aukaverkanir hafa verið greindar við langtímanotkun sapropteríns, þar sem meðaltímalengdin er 6,5 ár, hjá börnum yngri en 7 ára þegar þau hófu þátttöku í rannsókninni.

Takmarkaðar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum yngri en 4 ára með BH4 skort sem nota annað lyf með sama virka efninu (sapropterín) eða óskráð BH4 lyf.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Sapropterín frásogast eftir inntöku lausnartöflunnar og hámarksþéttni ($C_{\max}$) í blóði næst 3 til 4 klst. eftir inntöku á fastandi maga. Fæða hefur áhrif á hraða og umfang frásogs sapropteríns. Frásog sapropteríns er meira eftir fitu- og hitaeyningaríka máltíð, samanborið við á fastandi maga sem leiðir til að meðaltali, 40-85% hærri hámarksþéttni í blóði sem næst 4 til 5 klst. eftir inntöku.

Heildaraðgengi eða aðgengi hjá mönnum eftir inntöku er ekki þekkt. Dreifing

Í forklinískum rannsóknum, dreifðist sapropterín aðallega til nýrna, nýrnahetta og lifrar, samkvæmt mati á þéttni heildar- og minnkaðs biopterínildis. Eftir gjöf geislamerkts sapropteríns í bláæð hjá rottum reyndist geislavirkni dreifast í fóstur. Sýnt var fram á útskilnað heildar biopteríns í mjólk hjá rottum með gjöf í bláæð. Engin aukning á heildar biopterínþéttni kom fram hvorki hjá fósturum né í mjólk hjá rottum við gjöf 10 mg/kg af sapropteríntvíhýdróklóríðs til inntöku.

Umbrot

Sapropteríntvíhýdróklóríð er umbrotið aðallega í lifur í tvíhýdróbíopterín og biopterín. Þar sem sapropteríntvíhýdróklóríð er samtengd útgáfa af 6R-BH4 sem kemur náttúrulega fyrir; er eðlilegt að gera ráð fyrir að það gangist undir sömu umbrot, þ.m.t. endurmyndun 6R-BH4.

Brotthvarf

Eftir gjöf í bláæð hjá rottum er sapropteríntvíhýdróklóríð aðallega skilið út í þvagi. Eftir inntöku er það skilið út aðallega með hægðum, en lítið hlutfall er skilið út í þvagi.

Þýðislyfjahlvörf

Greining á þýðislyfjahlvörfum sapropteríns hjá sjúklingum frá fæðingu og fram að 49 ára aldri sýndi að líkamsþyngd er eina skýribreytan sem hefur veruleg áhrif á úthreinsun eða dreifingarrúmmál.

Lyfjamilliverkanir

In vitro rannsóknir

Sapropterín hvorki hamlaði CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4/5 né virkjaði CYP1A2, 2B6 eða 3A4/5 *in vitro*.

Samkvæmt *in vitro* rannsókn er hugsanlegt að sapropteríntvíhýdróklóríð geti hamlað p-glýkópróteini (P-gp) og viðnámspróteini brjóstakrabbameins (BCRP) í þörmum í ráðlögðum skömmtum. Hærri þéttni sapropteríns í þörmum þarf til að hamla BCRP heldur en P-gp, þar sem hömlunargeta í þörmum fyrir BCRP ($IC_{50}=267 \mu M$) er lægri en fyrir P-gp ($IC_{50}=158 \mu M$).

In vivo rannsóknir

Hjá heilbrigðum þátttakendum hafði gjöf staks skammts af sapropteríni í hámarks meðferðarskammtinum 20 mg/kg engin áhrif á lyfjahlvörf staks skammts af digoxíni (hvarfefni P-gp) sem gefinn var samhliða. Með hliðsjón af niðurstöðum *in vitro* og *in vivo* rannsókna er ólíklegt að samhliða gjöf sapropteríns auki altæka útsetningu fyrir lyfjum sem eru hvarfefni viðnámspróteins brjóstakrabbameins.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi (miðtaugakerfi, öndunarferi, hjarta og æðar, þvag- og kynferi) og eiturverkunum á æxlun.

Aukin tíðni smásærra vefjabreytinga í nýrum (safnþíplulútsækni (collecting tubule basophilia)) kom fram hjá rottum eftir langvinna gjöf sapropteríntvíhýdróklóríðs til inntöku við útsetningu sem var svipuð eða aðeins yfir hæsta ráðlagða skammti hjá mönnum.

Sapropterín reyndist hafa væg stökkbreytandi áhrif í bakteríufrumum og aukning í litningafrávikum kom fram í frumum í lungum og eggjastokkum kíverskra hamstra. Sapropterín hefur hins vegar ekki reynt hafa eiturvekanir á erfðaeðni í *in vitro* prófunum með eítílfrumum úr mönnum eða *in vivo* rannsóknum með örkjörnum úr músunum.

Engin æxlismyndandi áhrif komu fram í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músunum með skömmtum til inntöku allt að 250 mg/kg/dag (12,5 til 50 sinnum ráðlagðir skammtar hjá mönnum).

Uppköst komu fram bæði í rannsókninni á lyfjafræðilegu öryggi og rannsókninni á eiturvekunum eftir endurtekna skammta. Uppköst eru talin tengjast pH lausnarinnar sem inniheldur sapropterín.

Engar greinilegar vísbendingar um vansköpunarvaldandi áhrif komu fram hjá rottum og kanínum í skömmtum sem voru um 3 og 10 sinnum hærri en hæsti ráðlagður skammtur hjá mönnum, miðað við líkamsyfirborð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)
Kalíumsítrat (E332)
Súkralósi (E955)
Askorbínsýra (E300)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Lagskiptur skammtapoki úr pólýetýlenterepalati, áli og pólýetýleni, hitainnsiglaður á fjórum hliðum. Innri rifrönd er í horni skammtapokans til að auðvelda opnun skammtapokans.

Hver askja inniheldur 30 skammtapoka.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Undirbúningur og meðhöndlun

Sapropterín Dipharma mixtúruduft skal sett í vatn eða eplasafa og hrært þar til það er uppleyst. Einnig má blanda mixtúruduftinu í lítið magn af mjúkum matvælum (svo sem eplasósu eða búðingi). Eftir að Sapropterín Dipharma mixtúruduft, lausn er leyst upp í vatni er lausnin tær, litlaus eða gul. Gefa skal blönduna innan 30 mínútna. Varðandi notkunarleiðbeiningar, sjá kafla 4.2.

Lyfjagjöf um magaslöngu

Ávísaðan skammt af Sapropterin Dipharma mixtúrudufti, uppleystu í vatni, má gefa um magaslöngu ≥ 4 Fr (franskur kvarði á hollegg). Ef lyfið er gefið með magaslöngu skal heilbrigðisstarfsmaður velja viðeigandi slöngu sem er fánæg á almennum markaði.

Sýnt hefur verið fram á að magaslöngur úr pólývínýlklóríði (PVC) og pólýúretani (PUR) og PEG magaslöngur úr sílikoni samrýmist mixtúrunni. Stærð slöngunnar sem talin er viðeigandi fyrir fyrirhugaða notkun og aldurshóp er 4 til 18 Fr, þ.e. litlar til meðalstórar slöngur fyrir börn og fullorðna. Fylgið leiðbeiningum framleiðandans um magaslönguna til að gefa lyfið. Til að tryggja fullnægjandi skömmtun verður að skola magaslönguna með vatni eftir að mixtúran hefur verið gefin. Ráðlögð stærð og skolunarrúmmál magaslöngu til að ná fullum skammti er að finna í töflunni hér að neðan.

Tafla 5: Ráðlögð stærð og skolunarrúmmál magaslöngu

Ráðlögð stærð slöngu (þvermál)	Ráðlagt skolunarrúmmál (miðað við slöngu af lengd)
4 Fr	1 ml (50 cm)
8 Fr	10 ml (125 cm)
10 Fr	15 ml (100 cm)
18 Fr	40 ml (125 cm)

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16/02/2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Á prentuðum fylgiseðli lyfsins skal koma fram nafn og heimilisfang framleiðenda sem ber ábyrgð á losun viðkomandi lotu.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA og MIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Sapropterin Dipharma 100 mg lausnartöflur
sapropterin dihydrochloride

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 100 mg af sapropteríntvíhýdróklóríði sem jafngildir 77 mg af sapropteríni.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

lausnartafla

30 lausnartöflur
120 lausnartöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA

ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

[Eingöngu askja]
Sapropterin Dipharma 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERK

[Eingöngu askja]
Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

[Eingöngu askja]
PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA 100 mg mixtúrduft, lausn

1. HEITI LYFS

Sapropterin Dipharma 100 mg mixtúrduft, lausn

sapropterin dihydrochloride

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 100 mg af sapropteríntvíhýdróklóríði sem jafngildir 77 mg af sapropteríni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig kalíum. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

mixtúrduft, lausn

30 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Einnota skammtapokar.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1620/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sapropterin Dipharma 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERK

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKI 100 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Sapropterin Dipharma 100 mg mixtúrduft, lausn

sapropterin dihydrochloride

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til inntöku.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA 500 mg mixtúrduft, lausn

1. HEITI LYFS

Sapropterin Dipharma 500 mg mixtúrduft, lausn

sapropterin dihydrochloride

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 500 mg af sapropteríntvíhýdróklóríði sem jafngildir 384 mg af sapropteríni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig kalíum. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

mixtúrduft, lausn

30 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Einnota skammtapokar.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1620/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sapropterin Dipharma 500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERK

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKI 500 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Sapropterin Dipharma 500 mg mixtúrduft, lausn

sapropterin dihydrochloride

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Sapropterin Dipharma 100 mg lausnartöflur sapropterintvíhýdróklóríð (sapropterin dihydrochloride)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Sapropterin Dipharma og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Sapropterin Dipharma
3. Hvernig nota á Sapropterin Dipharma
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sapropterin Dipharma
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Sapropterin Dipharma og við hverju það er notað

Sapropterin Dipharma inniheldur virka innihaldsefnið saprópterín sem er samtengd eftirlíking efnasambands í líkamanum sem heitir tetra-hýdróbíopterín (BH4). BH4 er líkamanum nauðsynlegt til að nota amínósýru sem heitir fenýlalanín til að byggja aðra amínósýru sem heitir týrósín.

Sapropterin Dipharma er notað til að meðhöndla fenýlalaníndreyra (HPA) eða fenýlketonmigu (PKU) hjá sjúklingum á öllum aldri. HPA og PKU eru til staðar vegna óeðlilega hás blóðgildis fenýlalaníns, sem getur verið skaðlegt. Sapropterin Dipharma lækkar þetta gildi hjá sumum sjúklingum sem svara BH4 og getur því hjálpað við að auka það magn fenýlalaníns sem fæðan má innihalda.

Þetta lyf er einnig notað til að meðhöndla erfðasjúkdóm sem kallast BH4 skortur hjá sjúklingum á öllum aldri, en þá getur líkaminn ekki framleitt nóg af BH4. Vegna mjög lágra gilda BH4 nýtist fenýlalanín ekki nægilega og gildi þess hækkar, sem hefur skaðleg áhrif. Með því að koma í stað BH4 sem líkaminn getur ekki framleitt lækkar Sapropterin Dipharma skaðlega umframmagnnið af fenýlalaníni í blóðinu og eykur þol fyrir fenýlalaníni í fæði.

2. Áður en byrjað er að nota Sapropterin Dipharma

Ekki má nota Sapropterin Dipharma

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir saprópteríni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Sapropterin Dipharma er notað, einkum:

- ef þú ert 65 ára eða eldri
- ef þú ert með nýrna- eða lifrarvandamál
- ef þú ert veik/ur. Ráðlagt er að leita læknis í veikindum þar sem blóðgildi fenýlalaníns getur aukist
- ef þú hefur tilhneigingu til að fá krampa

Þegar þú ert í meðferð með Sapropterin Dipharma, mun lækningin taka blóðprufur til að staðfesta hve mikið fenýlalanín og týrósín blóðið inniheldur og gæti ákveðið að aðlaga skammtinn af Sapropterin Dipharma eða mataræði þitt ef nauðsyn krefur.

Þú verður að fylgja ráðleggingum læknisins um sérstakt mataræði. Ekki breyta mataræðinu án samráðs við lækningu. Jafnvel þótt þú takir Sapropterin Dipharma, getur þú þróað með þér alvarlega taugafræðilega kvilla ef ekki næst nægileg stjórn á gildum fenýlalaníns í blóðinu. Læknirinn ætti að halda áfram að fylgjast með gildum fenýlalaníns í blóðinu meðan á meðferðinni með Sapropterin Dipharma stendur, **til þess að tryggja að gildi fenýlalaníns í blóðinu séu hvorki of há né of lág.**

Notkun annarra lyfja samhliða Sapropterin Dipharma

Látið lækningu eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Einkum skaltu láta lækningu vita ef þú notar:

- levódópa (notað við Parkinson sjúkdómi)
- lyf til að meðhöndla krabbamein (t.d. metótrexat)
- lyf til að meðhöndla bakteríusýkingar (t.d. trímétóprím)
- lyf sem valda vikkun æða (svo sem glýcerýltrínítrat (GTN), ísosorbíðtvínítrat (ISDN), natriumnítróprússíð (SNP), molsíðómin, mínoxíðil).

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ef þú ert þunguð segir lækningin þér hvernig þú getur stýrt gildi fenýlalaníns nægilega vel. Ef því er ekki nægilega vel stýrt áður en eða þegar þú verður þunguð gæti það reynst þér og barninu þínu skaðlegt. Læknirinn mun fylgjast með neyslu á fenýlalanínskertri fæðu fyrir og á meðgöngu.

Ef strangt mataræði dregur ekki nægilega úr magni fenýlalaníns í blóði mun lækningin íhuga hvort þú þurfir taka lyfið.

Þú skalt ekki taka þetta lyf samhliða brjóstgjöf.

Akstur og notkun véla

Ekki er gert ráð fyrir að Sapropterin Dipharma hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Sapropterin Dipharma inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Sapropterin Dipharma

Notið lyfið alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningum.

Skömmtun fyrir PKU

Ráðlagður upphafsskammtur af Sapropterin Dipharma hjá sjúklingum með PKU er 10 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar. Takið Sapropterin Dipharma sem stakan dagsskammt með máltíð til að auka frásog og á sama tíma dag hvern, helst að morgni. Læknirinn gæti aðlagð skammtinn, yfirleitt á milli 5 og 20 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar á dag eftir ástandi þínu.

Skömmtun fyrir BH4 skort

Ráðlagður upphafsskammtur af Sapropterin Dipharma hjá sjúklingum með BH4 skort er 2 til 5 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar. Takið Sapropterin Dipharma með máltíð til að auka frásog. Skiptið heildardagskammti í 2 eða 3 skammta, sem teknir eru yfir daginn. Læknirinn gæti aðlagð skammtinn í allt að 20 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar á dag eftir ástandi þínu.

Taflan hér fyrir neðan er dæmi um hvernig viðeigandi skammtur er reiknaður út

Líkamsþyngd (kg)	Fjöldi 100 mg taflna (skammtur 10 mg/kg)	Fjöldi 100 mg taflna (skammtur 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Lyfjagjöf

Fyrir PKU sjúklinga gildir að heildardagskammtur er tekinn einu sinni á dag, á sama tíma dag hvern, helst að morgninum.

Fyrir BH4 sjúklinga gildir að heildardagskammti er skipt í 2 eða 3 skammta yfir daginn.

Notkun handa öllum sjúklingum

Setjið ávísaðan fjölda af töflum í glas eða bolla með vatni eða eplasafa eins og lýst er nákvæmlega hér fyrir neðan og hrærið þar til þær hafa leyst upp.

Það getur tekið töflurnar nokkrar mínútur að leysast upp. Þú getur mulið töflurnar til að þær leysist upp hraðar. Litlar agnir gætu verið sýnilegar í lausninni, en þær hafa ekki áhrif á virkni lyfsins. Drekkið uppleystu Sapropterin Dipharma blönduna með máltíð innan 15 til 20 mínútna frá því að hún var útbúin.

Einnig má mylja Sapropterin Dipharma lausnartöflur og blanda þeim síðan í lítið magn af mjúkum mat eins og eplasósu eða búðingi.

Ef nauðsyn krefur má gefa Sapropterin Dipharma lausnartöflur um magaslöngu. Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um hvernig það er gert.

Notkun handa sjúklingum sem vega meira en 20 kg

Settu töflurnar í glas eða bolla (60 til 240 ml) af vatni eða eplasafa og hrærðu þar til þær hafa leyst upp. Einnig má hræra lausnaröflunum saman við lítið magn af mjúkum matvælum.

Notkun handa börnum sem vega allt að 20 kg

Skammturinn byggist á líkamsþyngd. Þetta breytist eftir því sem barnið vex. Læknirinn mun gefa þér fyrirmæli um:

- fjölda Sapropterin Dipharma taflna sem þarf fyrir hvern skammt
- magn vatns eða eplasafa sem þarf til þess að blanda einn skammt af Sapropterin Dipharma
- magn lausnar sem gefa þarf barninu svo það fái ávísaðan skammt

Barnið á að drekka lausnina með máltíð.

Gefðu barninu ávísað magn lausnar innan 15 til 20 mínútna eftir að hún var leyst upp. Ef ekki er unnt að gefa barninu skammtinn 15 til 20 mínútum eftir að töflurnar eru leystar upp þarftu að útbúa nýja lausn þar sem ekki skal nota ónotaða lausn þegar hún hefur beðið lengur en 20 mínútur. Fyrir skammta sem jafngilda 100 mg og margfeldi af 100 mg má einnig blanda lausnartöflunum í lítið magn af mjúkum mat, svo sem eplasósu eða búðingi.

Það sem þarf til að undirbúa og gefa barninu skammtinn af Sapropterin Dipharma

- Sá fjöldi Sapropterin Dipharma taflna sem þarf fyrir einn skammt
- Bikar með kvarðamerkingum við 20, 40, 60 og 80 ml
- Glas eða bolli
- Lítil skeið eða hreint áhald til að hræra
- Munngjafarsprauta (kvörðuð með 1 ml þrepum) (10 ml sprauta til þess að gefa rúmmál sem

nemur ≤ 10 ml eða 20 ml sprauta til þess að gefa rúmmál sem nemur > 10 ml)

Spyrðu lækinn um bikarinn til þess að leysa upp töflurnar og 10 ml eða 20 ml munngjafarsprautu ef þú ert ekki með þessi áhöld.

Skref til undirbúnings og töku skammts:

- Settu ávísadán fjölda taflna í bikarinn. Helltu því magni af vatni eða eplasafa í bikarinn sem lækinn hefur sagt fyrir um (lækinn gæti t.d. hafa sagt þér að nota 20 ml til að leysa upp eina Sapropterin Dipharma töflu). Gakktu úr skugga um að magn vökva samræmist því magni sem lækinn sagði fyrir um. Hræðu með litlu skeiðinni eða hreinu áhaldi þar til töflurnar leysast upp.
- Ef lækinn hefur sagt þér að gefa aðeins hluta af lausninni skaltu stinga stútum á munngjafarsprautunni í lausnina í bikarnum. Togaðu bulluna varlega til baka til þess að draga upp það magn sem lækinn hefur sagt fyrir um.
- Sprautaðu lausninni úr munngjafarsprautunni í glas eða bolla með því að þrýsta hægt á bulluna þar til sprautan er tóm (t.d. ef lækinn hefur sagt þér að leysa tvær Sapropterin Dipharma töflur upp í 40 ml af vatni eða eplasafa og gefa barninu 30 ml þarftu að nota 20 ml munngjafarsprautuna tvisvar sinnum til að draga upp 30 ml (t.d. 20 ml + 10 ml) af lausninni og flytja hana í glas eða bolla). Nota skal 10 ml munngjafarsprautu til þess að gefa rúmmál sem nemur ≤ 10 ml eða 20 ml munngjafarsprautu til þess að gefa rúmmál sem nemur > 10 ml.
- Ef ungbarnið er of lítið til að drekka úr glasi eða bolla má gefa uppleystu lausnina með munngjafarsprautunni. Dragðu upp ávísad rúmmál lausnar sem hefur verið blönduð í bikarnum og settu stútin á munngjafarsprautunni í munn ungbarnsins. Beindu oddinum á munngjafarsprautunni að annarri kinninni. Þrýstu hægt á bulluna, bara örlítið í einu, þar til öll lausnin í munngjafarsprautunni hefur verið gefin.
- Fleygðu þeirri lausn sem eftir er. Fjarlægðu bulluna úr hólknunum á munngjafarsprautunni. Þvoðu báða hluta munngjafarsprautunnar og bikarinn með volgu vatni og láttu þorna. Þegar munngjafarsprautan hefur þornað skaltu setja bulluna aftur inn í hólkin. Geyma skal munngjafarsprautuna og bikarinn til næstu notkunar.

Ef tekinn er stærri skammtur af Sapropterin Dipharma en mælt er fyrir um

Ef tekið er meira af Sapropterin Dipharma en ávísad hefur verið, gætu komið fram aukaverkanir sem gætu verið m.a. höfuðverkur og sundl. Hafðu strax samband við lækni eða lyfjafræðing ef meira er tekið af Sapropterin Dipharma en ávísad hefur verið.

Ef gleymist að taka Sapropterin Dipharma

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota Sapropterin Dipharma

Ekki hætta að taka Sapropterin Dipharma án þess að ræða það fyrst við lækinn vegna þess að blóðgildi fenýlalaníns gæti hækkað.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Nokkur tilfelli ofnæmisviðbragða (svo sem útbrot og alvarleg viðbrögð) hafa verið tilkynnt. Tíðni þeirra er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Ef þú ert með rauð, upphleypt svæði með kláða (ofsakláða), nefrennsli, hraðan eða óreglulegan púls, bólgnu tungu og háls, hnerra, soghljóð við öndun, mikla öndunarerfiðleika eða svima getur verið að um sé að ræða alvarleg ofnæmisviðbrögð við lyfinu. Hafa skal tafarlaust samband við lækni ef þessara einkenna verður vart.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Höfuðverkur og nefrennsli.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Særindi í hálsi, stíflur í nefi, hósti, niðurgangur, uppköst, magaverkir, of lág gildi fenýlalaníns í blóðprófum, meltingartruflun og ógleði (sjá kafla 2: „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Magabólga (bólga í innra byrði magans), vélindisbólga (bólga í innra byrði vélindans).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Sapropterin Dipharma

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Sapropterin Dipharma inniheldur

- Virka innihaldsefnið er sapropteríntvíhýdróklóríð. Hver tafla inniheldur 100 mg af sapropteríntvíhýdróklóríði sem jafngildir 77 mg af sapropteríni.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól (E421), krospóvídón tegund A, kópóvídón K 28, askorbínsýra (E300), natríumsterýlfúmarat, ribóflavín (E101), vatnsfrí kísilkvoða (E551). Sjá kafla 2. „Sapropterin Dipharma inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Sapropterin Dipharma og pakkningastærðir

Sapropterin Dipharma 100 mg lausnartöflur eru beinhvítar til ljósgular, u.þ.b. 10 mm x 3,65 mm, kringlóttar töflur með áletruninni „11“ á annarri hliðinni og deiliskoru á hinni hliðinni. Skoran í töflunni er ekki ætluð til þess að brjóta hana.

Það fæst í glösum með skrófuðu barnaöryggisloki sem innihalda þurrkefni (kísilhlaup).
Pakkningar með 30 og 120 lausnartöflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

eða

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Sapropterin Dipharma 100 mg mixtúruduft, lausn
Sapropterin Dipharma 500 mg mixtúruduft, lausn
sapropteríntvíhýdróklóríð (sapropterin dihydrochloride)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Sapropterin Dipharma og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Sapropterin Dipharma
3. Hvernig nota á Sapropterin Dipharma
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sapropterin Dipharma
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Sapropterin Dipharma og við hverju það er notað

Sapropterin Dipharma inniheldur virka innihaldsefnið saprópterín sem er samtengd eftirlíking efnasambands í líkamanum sem heitir tetra-hýdróbíópterín (BH4). BH4 er líkamanum nauðsynlegt til að nota amínósýru sem heitir fenýlalanín til að byggja aðra amínósýru sem heitir týrósín.

Sapropterin Dipharma er notað til að meðhöndla fenýlalaníndreyra (HPA) eða fenýlketonmigu (PKU) hjá sjúklingum á öllum aldri. HPA og PKU eru til staðar vegna óeðlilega hás blóðgildis fenýlalaníns, sem getur verið skaðleg. Sapropterin Dipharma lækkar þetta gildi hjá sumum sjúklingum sem svara BH4 og getur því hjálpað við að auka það magn fenýlalaníns sem fæðan má innihalda.

Þetta lyf er einnig notað til að meðhöndla erfðasjúkdóm sem kallast BH4 skortur hjá sjúklingum á öllum aldri, en þá getur líkaminn ekki framleitt nóg af BH4. Vegna mjög lágra gilda BH4 nýtist fenýlalanín ekki nægilega og gildi þess hækkar, sem hefur skaðleg áhrif. Með því að koma í stað BH4 sem líkaminn getur ekki framleitt lækkar Sapropterin Dipharma skaðlega umframmagnið af fenýlalaníni í blóðinu og eykur þol fyrir fenýlalaníni í fæði.

2. Áður en byrjað er að nota Sapropterin Dipharma

Ekki má nota Sapropterin Dipharma

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir saprópteríni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Sapropterin Dipharma er notað, einkum:

- ef þú ert 65 ára eða eldri
- ef þú ert með nýrna- eða lifrarvandamál
- ef þú ert veik/ur. Ráðlagt er að leita læknis í veikindum þar sem blóðgildi fenýlalaníns getur aukist
- ef þú hefur tilhneigingu til að fá krampa

Þegar þú ert í meðferð með Sapropterin Dipharma, mun lækningin taka blóðprufur til að staðfesta hve mikið fenýlalanín og týrósín blóðið inniheldur og gæti ákveðið að aðlaga skammtinn af Sapropterin Dipharma eða mataræði þitt ef nauðsyn krefur.

Þú verður að fylgja ráðleggingum læknisins um sérstakt mataræði. Ekki breyta mataræðinu án samráðs við lækinn. Jafnvel þótt þú takir Sapropterin Dipharma, getur þú þróað með þér alvarlega taugafræðilega kvilla ef ekki næst nægileg stjórn á gildum fenýlalaníns í blóðinu. Læknirinn ætti að halda áfram að fylgjast með gildum fenýlalaníns í blóðinu meðan á meðferðinni með Sapropterin Dipharma stendur, **til þess að tryggja að gildi fenýlalaníns í blóðinu séu hvorki of há né of lág.**

Notkun annarra lyfja samhliða Sapropterin Dipharma

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Einkum skaltu láta lækinn vita ef þú notar:

- levódópa (notað við Parkinson sjúkdómi)
- lyf til að meðhöndla krabbamein (t.d. metótrexat)
- lyf til að meðhöndla bakteríusýkingar (t.d. trímétóprím)
- lyf sem valda vikkun æða (svo sem glýcerýltrínítrat (GTN), ísosorbíðtvínítrat (ISDN), natriumnítróprússíð (SNP), molsíðómin, mínoxíðil).

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ef þú ert þunguð segir lækningin þér hvernig þú getur stýrt gildi fenýlalaníns nægilega vel. Ef því er ekki nægilega vel stýrt áður en eða þegar þú verður þunguð gæti það reynst þér og barninu þínu skaðlegt. Læknirinn mun fylgjast með neyslu á fenýlalanínskertri fæðu fyrir og á meðgöngu.

Ef strangt matarræði dregur ekki nægilega úr magni fenýlalaníns í blóði mun lækningin íhuga hvort þú þurfir taka lyfið.

Þú skalt ekki taka þetta lyf samhliða brjóstgjöf.

Akstur og notkun véla

Ekki er gert ráð fyrir að Sapropterin Dipharma hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Sapropterin Dipharma inniheldur kalíum

Sapropterin Dipharma 100 mg mixtúrduft, lausn

Lyfið inniheldur 0,3 mmól (11,7 mg) af kalíum í hverjum skammtapoka. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingar á kalíumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

Sapropterin Dipharma 500 mg mixtúrduft, lausn

Lyfið inniheldur 1,6 mmól (62,6 mg) af kalíum í hverjum skammtapoka. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingar á kalíumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

3. Hvernig nota á Sapropterin Dipharma

Notið lyfið alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Sapropterin Dipharma 500 mg er eingöngu ætlað sjúklingum sem vega meira en 25 kg.

Skömmtun fyrir PKU

Ráðlagður upphafsskammtur af Sapropterin Dipharma hjá sjúklingum með PKU er 10 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar. Takið Sapropterin Dipharma sem stakan dagsskammt með máltíð til að auka frásog

og á sama tíma dag hvern, helst að morgni. Læknirinn gæti aðlagð skammtinn, yfirleitt á milli 5 og 20 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar á dag eftir ástandi þínu.

Skömmun fyrir BH4 skort

Ráðlagður upphafsskammtur af Sapropterin Dipharma hjá sjúklingum með BH4 skort er 2 til 5 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar. Takið Sapropterin Dipharma með máltíð til að auka frásog. Skiptið heildardagskammti í 2 eða 3 skammta, sem teknir eru yfir daginn. Læknirinn gæti aðlagð skammtinn í allt að 20 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar á dag eftir ástandi þínu.

Taflan hér fyrir neðan er dæmi um hvernig viðeigandi skammtur er reiknaður út

Líkamsþyngd (kg)	Fjöldi 100 mg skammtapoka (skammtur 10 mg/kg)	Fjöldi 100 mg skammtapoka (skammtur 20 mg/kg)	Fjöldi 500 mg skammtapoka (skammtur 10 mg/kg)	Fjöldi 500 mg skammtapoka (skammtur 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

Lyfjagjöf

Fyrir PKU sjúklinga gildir að heildardagskammtur er tekinn einu sinni á dag, á sama tíma dag hvern, helst að morgninum.

Fyrir BH4 sjúklinga gildir að heildardagskammti er skipt í 2 eða 3 skammta yfir daginn.

Notkun handa sjúklingum sem vega meira en 20 kg

Gakktu úr skugga um að þú vitir hvaða skammti af Sapropterin Dipharma dufti læknirinn ávísaði.

Sapropterin Dipharma 100 mg mixtúrduft, lausn

Ef um stóra skammta er að ræða gæti læknirinn einnig ávísað Sapropterin Dipharma 500 mg mixtúrdufti, lausn.

Sapropterin Dipharma 500 mg mixtúrduft, lausn

Til að fá nákvæman skammt gæti læknirinn einnig ávísað Sapropterin Dipharma 100 mg mixtúrdufti, lausn.

Gakktu úr skugga um að þú vitir hvort þú eigir að nota Sapropterin Dipharma 100 mg eða 500 mg mixtúrduft, lausn eða bæði lyfin til að undirbúa skammtinn.

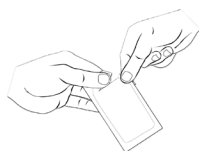
Opnaðu ekki skammtapokann/-pokana fyrr en þú ert reiðubúin/n til að nota þá.

Skammtapokinn/-pokarnir undirbúinir

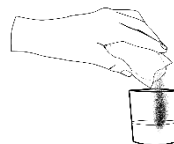
- Opnaðu skammtapokann/-pokana með Sapropterin Dipharma mixtúrdufti, með því að brjóta saman (1) og rífa (2) eða klippa punktalínuna í efri hluta skammtapokans.
- Tæmdu (3) innihald skammtapokans/-pokanna í 60 ml til 240 ml af vatni eða eplasafa. Eftir að Sapropterin Dipharma duftið hefur verið leyst upp í vatni verður lausnin að vera tær, litlaus eða gul. Einnig má blanda mixtúrduftinu í lítið magn af mjúkusmatvælum, svo sem eplasósu eða búðingi.



(1)



(2)



(3)

Lyfið tekið

- Drekkstu eða taktu mixtúruna innan 30 mínútna.

Ef nauðsyn krefur má gefa Sapropterin Dipharma mixtúrduft í gegnum magaslöngu. Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um hvernig það er gert.

Notkun handa börnum sem vega allt að 20 kg

Eingöngu skal nota 100 mg skammtapokana til að undirbúa Sapropterin Dipharma handa börnum sem vega allt að 20 kg.

Skammturinn byggist á líkamsþyngd. Þetta breytist eftir því sem barnið vex. Læknirinn mun gefa þér fyrirmæli um:

- fjölda Sapropterin Dipharma 100 mg skammtapoka sem þarf fyrir hvern skammt
- magn vatns eða eplasafa sem þarf til þess að blanda einn skammt af Sapropterin Dipharma
- magn lausnar sem gefa þarf barninu svo það fái ávísaðan skammt

Barnið á að drekka lausnina með máltíð.

Gefðu barninu ávísað magn lausnar innan 30 mínútna eftir að hún var leyst upp. Ef ekki er unnt að gefa barninu skammtinn 30 mínútum eftir að duftið eru leyst upp, þarftu að útbúa nýja lausn þar sem ekki skal nota ónotaða lausn þegar hún hefur beðið lengur en 30 mínútur. Fyrir skammta sem jafngilda 100 mg og margfeldi af 100 mg má einnig blanda mixtúrduftinu í lítið magn af mjúkum mat, svo sem eplasósu eða búðingi.

Það sem þarf til að undirbúa og gefa barninu skammtinn af Sapropterin Dipharma

- Sá fjöldi Sapropterin Dipharma 100 mg skammtapoka sem þarf fyrir einn skammt
- Bikar með kvarðamerkingum við 20, 40, 60 og 80 ml
- Glas eða bolli
- Lítil skeið eða hreint áhald til að hræra
- Munngjafarsprautu (kvörðuð með 1 ml þrepum) (10 ml sprautu til þess að gefa rúmmál sem nemur ≤ 10 ml eða 20 ml sprautu til þess að gefa rúmmál sem nemur > 10 ml)

Spyrðu lækninn um bikarinn til þess að leysa upp duftið og 10 ml eða 20 ml munngjafarsprautu ef þú ert ekki með þessi áhöld.

Skref til undirbúnings og töku skammts:

- Settu innihaldið úr ávísaðum fjölda af Sapropterin Dipharma 100 mg skammtapokum í bikarinn. Helltu því magni af vatni eða eplasafa í bikarinn sem læknirinn hefur sagt fyrir um (læknirinn gæti t.d. hafa sagt þér að nota 20 ml til að leysa upp einn Sapropterin Dipharma skammtapoka). Gakktu úr skugga um að magn vökva samræmist því magni sem læknirinn sagði fyrir um. Hrærðu með litlu skeiðinni eða hreinu áhaldi þar til duftið leysist upp. Eftir að duftið hefur verið leyst upp í vatni verður lausnin að vera tær, litlaus eða gul.
- Ef læknirinn hefur sagt þér að gefa aðeins hluta af lausninni skaltu stinga stútum á munngjafarsprautunni í lausnina í bikarinn. Togaðu bulluna varlega til baka til þess að draga upp það magn sem læknirinn hefur sagt fyrir um.
- Sprautaðu lausninni úr munngjafarsprautunni í glas eða bolla með því að þrýsta hægt á bulluna þar til sprautan er tóm (t.d. ef læknirinn hefur sagt þér að leysa tvo 100 mg Sapropterin Dipharma skammtapoka upp í 40 ml af vatni eða eplasafa og gefa barninu 30 ml þarftu að nota 20 ml munngjafarsprautuna tvisvar sinnum til að draga upp 30 ml (t.d. 20 ml + 10 ml) af lausn og flytja hana í glas eða bolla). Nota skal 10 ml munngjafarsprautu til þess að gefa rúmmál sem nemur ≤ 10 ml eða 20 ml munngjafarsprautu til þess að gefa rúmmál sem nemur > 10 ml.
- Ef ungubarnið er of lítið til að drekka úr glasi eða bolla má gefa uppleystu lausnina með munngjafarsprautunni. Dragðu upp ávísað rúmmál lausnar sem hefur verið blönduð í bikarinn

og settu stútinn á munngjafarsprautunni í munn ungbarnsins. Beindu oddinum á munngjafarsprautunni að annarri kinninni. Þrýstu hægt á bulluna, bara örlítið í einu, þar til öll lausnin í munngjafarsprautunni hefur verið gefin.

- Fleygðu þeirri lausn sem eftir er. Fjarlægðu bulluna úr hólknunum á munngjafarsprautunni. Þvoðu báða hluta munngjafarsprautunnar og bikarinn með volgu vatni og láttu þorna. Þegar munngjafarsprautan hefur þornað skaltu setja bulluna aftur inn í hólkin. Geyma skal munngjafarsprautuna og bikarinn til næstu notkunar.

Ef tekinn er stærri skammtur af Sapropterin Dipharma en mælt er fyrir um

Ef tekið er meira af Sapropterin Dipharma en ávísað hefur verið, gætu komið fram aukaverkanir sem gætu verið m.a. höfuðverkur og sundl. Hafðu strax samband við lækni eða lyfjafræðing ef meira er tekið af Sapropterin Dipharma en ávísað hefur verið.

Ef gleymist að taka Sapropterin Dipharma

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota Sapropterin Dipharma

Ekki hætta að taka Sapropterin Dipharma án þess að ræða það fyrst við lækinn vegna þess að blóðgildi fenýlalaníns gæti hækkað.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Nokkur tilfelli ofnæmisviðbragða (svo sem útbrot og alvarleg viðbrögð) hafa verið tilkynnt. Tíðni þeirra er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Ef þú ert með rauð, upphleypt svæði með kláða (ofsakláða), nefrennsli, hraðan eða óreglulegan púls, bólga tungu og háls, hnerra, soghljóð við öndun, mikla öndunarerfiðleika eða svima getur verið að um sé að ræða alvarleg ofnæmisviðbrögð við lyfinu. Hafa skal tafarlaust samband við lækni ef þessara einkenna verður vart.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Höfuðverkur og nefrennsli.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Særindi í hálsi, stíflur í nefi, hósti, niðurgangur, uppköst, magaverkir, of lág gildi fenýlalaníns í blóðprófum, meltingartruflun og ógleði (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Magabólga (bólga í innra byrði magans), vélindisbólga (bólga í innra byrði vélindans).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Sapropterin Dipharma

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á skammtapokanum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Sapropterin Dipharma inniheldur

- Virka innihaldsefnið er sapropteríntvíhýdróklóríð.
Sapropterin Dipharma 100 mg: Hver skammtapoki inniheldur 100 mg af sapropteríntvíhýdróklóríði sem jafngildir 77 mg af sapropteríni.
Sapropterin Dipharma 500 mg: Hver skammtapoki inniheldur 500 mg af sapropteríntvíhýdróklóríði sem jafngildir 384 mg af sapropteríni.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól (E421), kalíumsítrat (E332), súkralósi (E955), askorbínsýra (E300). Sjá kafla 2. „Sapropterin Dipharma inniheldur kalíum“.

Lýsing á útliti Sapropterin Dipharma og pakkningastærðir

Mixtúruduftið, lausnin er hvítt eða gulleitt duft. Duftið er í pokum sem innihalda 100 mg eða 500 mg af sapropteríntvíhýdróklóríði.

Pakkningar með 30 skammtapoka.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

eða

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Nýjustu samþykktu upplýsingarnar „Skammtapokinn/-pokarnir undirbúnir“, um þetta lyf eru fáanlegar með því að skanna QR-kóðann sem fylgir með í ytri öskjunni með snjallsíma. Sömu upplýsingar er einnig að finna á eftirfarandi vefslóð: <https://leafletsapropterin.ch/>