

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Sapropterin Dipharma 100 mg oppløselige tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver oppløselige tablett inneholder 100 mg sapropterindihydroklorid (sapropterin dihydrochloride) tilsvarende 77 mg sapropterin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Oppløselig tablett

Hvit til off-white ca. 10 mm x 3,65 mm, rund tablett preget med "11" trykket på den ene siden og delestrek på den andre siden.

Tabletten har delestrek, men skal ikke deles.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Sapropterin Dipharma er indisert for behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre med fenylketonuri (PKU) som har vist respons på slik behandling (se pkt. 4.2).

Sapropterin Dipharma er også indisert for behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos voksne og barn i alle aldre med tetrahydrobiopterin (BH4) mangel som har vist respons på slik behandling (se pkt. 4.2).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med sapropterindihydroklorid må initieres og overvåkes av lege med erfaring med behandling av PKU og BH4-mangel.

Aktiv bruk av kostplan over fenylalanininntak og samlet proteininntak kreves mens man bruker dette legemidlet for å sikre adekvat kontroll av fenylalaninnivået i blodet og ernæringsbalansen.

Siden HPA på grunn av enten PKU eller BH4-mangel er en kronisk tilstand, er Sapropterin Dipharma tilsiktet langtidsbruk straks respons er påvist (se pkt. 5.1).

#### Dosering

##### PKU

Startdosen med sapropterindihydroklorid hos voksne og barn med PKU er 10 mg/kg kroppsvekt én gang daglig. Dosen justeres, vanligvis mellom 5 og 20 mg/kg/dag, for å oppnå og vedlikeholde adekvate fenylalaninnivåer i blodet som er definert av legen.

##### BH4-mangel

Startdosen med sapropterindihydroklorid hos voksne og barn med BH4-mangel er 2 til 5 mg/kg kroppsvekt total daglig dose. Dosene kan justeres opp til totalt 20 mg/kg per dag.

Sapropterin dihydroklorid finnes som 100 mg tabletter. Den daglige dosen beregnes etter kroppsvekt og skal avrundes til nærmeste 100 mg. Eksempelvis skal en beregnet dose på 401 til 450 mg rundes ned til 400 mg, tilsvarende 4 tabletter. En beregnet dose på 451 mg til 499 mg skal rundes opp til 500 mg, tilsvarende 5 tabletter.

#### Dosejustering

Behandling med sapropterin kan redusere fenylalaninnivået i blodet til under det ønskede terapeutiske nivået. For å oppnå og opprettholde fenylalaninnivået i blodet innenfor det ønskede terapeutiske området kan det være nødvendig å justere sapropterindihydroklorid-dosen eller fenylalanininntaket gjennom dietten.

Det skal tas prøver av fenylalaninnivået og tyrosinnivået i blodet, spesielt hos barn, én til to uker etter hver dosejustering, etterfulgt av jevnlige kontroller, under tilsyn av behandlende lege.

Dersom det observeres utilstrekkelig kontroll av fenylalaninnivået i blodet under behandling med sapropterindihydroklorid, skal pasientens etterlevelse av forskrevet behandling og kosthold gjennomgås før dosejustering av sapropterin skal vurderes.

Seponering av behandlingen skal bare skje under veiledning av en lege. Det kan kreve hyppigere kontroller da fenylalaninnivået i blodet kan øke. Det kan bli nødvendig å endre kosten for å opprettholde fenylalaninnivået i blodet innen det ønskede terapeutiske området.

#### Responsbestemmelse

Det er spesielt viktig å initiere behandling så tidlig som mulig for å unngå ikke reversible kliniske manifestasjoner av nevrologiske forstyrrelser hos barn, og kognitive mangler og psykiatriske forstyrrelser hos voksne, på grunn av vedvarende forhøyninger av fenylalanin i blodet.

Respons på legemidlet bestemmes ved reduksjon av fenylalanin i blodet. Fenylalaninnivået i blodet bør kontrolleres før administrering av sapropterindihydroklorid, samt etter 1 ukes bruk med anbefalt startdose. Dersom reduksjonen av fenylalaninnivået i blodet ikke er tilfredsstillende, kan dosen økes ukentlig til maksimalt 20 mg/kg/dag med fortsatt ukentlig overvåkning av fenylalaninnivået i blodet over en periode på en måned. Fenylalanininntaket gjennom dietten bør opprettholdes på et konstant nivå gjennom denne perioden.

En tilfredsstillende respons defineres som  $\geq 30\%$  reduksjon av fenylalaninnivået i blodet eller oppnåelse av det terapeutiske målet for fenylalanin i blodet, definert for hver enkelt pasient av behandlende lege. Pasienter som ikke når dette responsnivået innen den beskrevne testperioden på en måned, skal vurderes som ikke-respondere. Disse pasientene bør ikke behandles med sapropterindihydroklorid, og administrasjon av sapropterindihydroklorid bør seponeres.

Når følsomhet for dette legemidlet er fastslått, kan dosen justeres innenfor området 5 til 20 mg/kg/dag, avhengig av behandlingsrespons.

Det anbefales å ta prøver av fenylalaninnivået og tyrosinnivået i blodet en eller to uker etter hver dosejustering, etterfulgt av jevnlige kontroller under tilsyn fra behandlende lege. Pasienter som behandles med sapropterindihydroklorid må fortsette med en streng fenylalanindiett og gjennomgå regelmessige kliniske vurderinger (som kontroll av fenylalaninnivået og tyrosinnivået i blodet, inntak av næringsstoff, og psykomotorisk utvikling).

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Sikkerhet og effekt av sapropterindihydroklorid hos pasienter over 65 år har ikke blitt fastslått. Det må utvises forsiktighet ved forskrivning til eldre pasienter.

##### *Nedsatt nyre- eller leverfunksjon*

Sikkerhet og effekt av sapropterindihydroklorid hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon har ikke blitt fastslått. Det må utvises forsiktighet ved forskrivning til slike pasienter.

### *Pediatrik populasjon*

Doseringen er den samme for voksne, barn og ungdom.

### Administrasjonsmåte

Oral bruk, etter oppløsning.

Sapropterin Dipharma-tablettene skal gis sammen med et måltid for å øke absorpsjonen.

Pasienter med PKU skal gis Sapropterin Dipharma som en enkeltdose til samme tid hver dag, fortrinnsvis om morgenen.

Hos pasienter med BH4-mangel skal den totale daglige dosen fordeles inn i 2 eller 3 doser fordelt utover dagen.

Pasienter skal gjøres oppmerksomme på at kapselen med tørkemiddel som er i boksen ikke skal svelges.

Det forskrevne antall tabletter skal legges i et glass eller i et målebeger med vann. Tablettene løses opp ved omrøring. Det kan ta noen få minutter før tablettene er oppløst. For at tablettene skal løses opp raskere kan de knuses. Små partikler kan være synlige i oppløsningen og vil ikke påvirke effekten av legemidlet. Oppløsningen skal drikkes innen 15–20 minutter.

### Pasienter over 20 kg kroppsvekt

Det forskrevne antall tabletter skal legges i et glass eller i et målebeger med 120 til 240 ml vann. Tablettene løses opp ved omrøring.

### Barn opp til 20 kg kroppsvekt

Måleutstyret som kreves for dosering av barn opp til 20 kg kroppsvekt (dvs. målebeger med doseringsmerker for 20, 40, 60 og 80 ml; 10 ml og 20 ml oralsprøyter med 1 ml doseringsmerker) følger ikke med i pakningen med Sapropterin Dipharma. Dette utstyret leveres til spesialiserte pediatriske sentere for medfødt stoffskiftefeil, slik at det kan deles ut til pasientenes omsorgspersoner.

Avhengig av dosen (i mg/kg/dag) skal korrekt antall tabletter løses opp i den mengden vann som er angitt i tabellene 1-4. Mengden oppløsning som skal administreres beregnes i henhold til den forskrevne totale daglige dosen. De forskrevne antall tabletter for en dose på 2, 5, 10 og 20 mg/kg/dag skal legges i et målebeger med doseringsmerker for 20, 40, 60 og 80 ml. Tilsett den mengden med vann som er angitt i tabellene 1-4, og rør om til tablettene er oppløst.

Dersom kun en del av oppløsningen skal administreres, skal en oralsprøyte brukes for å trekke opp mengden med oppløsning som skal administreres. Oppløsningen kan deretter helles i et annet målebeger for administrering av legemidlet. For små barn kan det anvendes en oralsprøyte. En 10 ml oralsprøyte bør brukes for administrering av mengder ≤ 10 ml og en 20 ml oralsprøyte for administrering av mengder > 10 ml.

**Tabell 1: Doseringstabell 2 mg/kg pr. dag for barn som veier opp til 20 kg**

Vekt (kg)	Total dose (mg/dag)	Antall tabletter som skal løses opp (gjelder kun for styrke 100 mg)	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (ml)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10

7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

\*Gjenspeiler mengden total daglig dose.

Kast ubrukt løsning innen 20 minutter etter at tablettene løses opp.

**Tabell 2: Doseringstabell 5 mg/kg pr. dag for barn som veier opp til 20 kg**

Vekt (kg)	Total dose (mg/dag)	Antall tabletter som skal løses opp (gjelder kun for styrke 100 mg)	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

\*Gjenspeiler mengden total daglig dose.

Kast ubrukt løsning innen 20 minutter etter at tablettene løses opp.

**Tabell 3: Doseringstabell 10 mg/kg pr. dag for barn som veier opp til 20 kg**

Vekt (kg)	Total dose (mg/dag)	Antall tabletter som skal løses opp (gjelder kun for styrke 100 mg)	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10

6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

\*Gjenspeiler mengden total daglig dose.

Kast ubrukt løsning innen 20 minutter etter at tablettene løses opp.

**Tabell 4: Doseringstabell 20 mg/kg pr. dag for barn som veier opp til 20 kg**

Vekt (kg)	Total dose (mg/dag)	Antall tabletter som skal løses opp (gjelder kun for styrke 100 mg)	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (ml)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

\*Gjenspeiler mengden total daglig dose.

Kast ubrukt løsning innen 20 minutter etter at tablettene løses opp.

Stempelet skal fjernes fra oralsprøytens sylinder for rengjøring. Begge delene av oralsprøyten og målebegeret skal vaskes med varmt vann og lufttørkes. Når oralsprøyten er tørr, skal stempelet settes tilbake i sylindren. Oralsprøyten og målebegeret skal oppbevares til neste bruk.

#### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

## Kosthold

Pasienter som behandles med sapropterindihydroklorid må fortsatt gå på en begrenset fenylalanindiett og regelmessig gjennomgå kliniske målinger (som kontroll av fenylalanin- og tyrosinnivået i blodet, næringsinntak og psykomotorisk utvikling).

## Lave fenylalanin- og tyrosinnivåer i blodet

Vedvarende eller tilbakevendende dysfunksjon i den metabolske reaksjonsveien fenylalanin - tyrosin dihydroksy-L-fenylalanin (DOPA), kan resultere i utilstrekkelig proteinsyntese og nevrotransmittantsyntese i kroppen. For lavt nivå av fenylalanin og tyrosin i blodet over lang tid i spedbarnsalderen er forbundet med svekket nevrologisk utvikling. Aktiv oppfølging av fenylalanininntaket gjennom dietten, samt totalt inntak av proteiner, kreves for å sikre adekvat kontroll av fenylalanin- og tyrosinnivået i blodet og ernæringsbalansen.

## Helseforstyrrelser

Konsultasjon hos lege er anbefalt ved sykdom da fenylalaninnivået i blodet kan øke.

## Krampeanfallet

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av sapropterindihydroklorid til pasienter som behandles med levodopa. Tilfeller av kramper, forverring av kramper, økt eksitabilitet og irritabilitet er observert ved administrasjon av levodopa sammen med sapropterin hos pasienter med BH4-mangel (se pkt. 4.5).

## Seponering av behandling

Tilbakefall, definert som en økning av fenylalaninnivå i blodet til nivå som er høyere enn nivået før behandling, kan oppstå ved opphør av behandling.

## Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Selv om samtidig administrasjon av dihydrofolatreduktasehemmere (f. eks metotreksat, trimetoprim) ikke er studert, kan slike legemidler forstyrre BH4-metabolismen. Forsiktighet er anbefalt ved bruk av slike legemidler mens man bruker sapropterindihydroklorid.

BH4 er en kofaktor for nitrogenoksid syntetase. Forsiktighet er anbefalt ved samtidig bruk av sapropterindihydroklorid og alle legemidler som kan gi vasodilatasjon, inkludert de som administreres topikalt, ved å påvirke nitrogenoksid (NO) metabolismen eller -funksjonen, inkludert klassiske NO-donorer (f. eks glyceroltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin), fosfodiesterase type 5 (PDE-5) hemmere og minoksidil.

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av sapropterindihydroklorid til pasienter som behandles med levodopa. Tilfeller av kramper, forverring av kramper, økt eksitabilitet og irritabilitet er observert ved administrasjon av levodopa sammen med sapropterin hos pasienter med BH4-mangel.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av sapropterindihydroklorid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel

eller postnatal utvikling.

Tilgjengelige sykdomsrelaterte maternale og/eller embryoføtale risikodata fra en moderat mengde graviditeter og levende fødsler (mellom 300-1000) hos PKU-affiserte kvinner i Maternal Phenylketonuria Collaborative Study viste at ukontrollerte fenylalaninnivåer over 600 mikromol/l er assosiert med en svært høy forekomst av nevrologiske avvik, hjerte- og vekstsvik og ansiktsmisdannelse.

Nivået av fenylalanin i blodet hos moren må derfor kontrolleres nøye før og under graviditet. Dersom fenylalaninnivået hos moren ikke kontrolleres nøye før og under graviditeten, kan dette skade moren og fosteret. Restriksjoner i inntak av fenylalanin gjennom diett før og under graviditeten etter veiledning fra lege, er første valg av behandling i denne pasientgruppen.

Bruk av sapropterindihydroklorid bør kun vurderes dersom streng diett ikke reduserer fenylalaninnivået i blodet tilstrekkelig. Forsiktighet må utføres ved forskrivning til gravide kvinner.

### Amming

Det er ikke kjent om sapropterin eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Sapropterindihydroklorid skal ikke brukes ved amming.

### Fertilitet

Det ble ikke observert noen effekter av sapropterin på mannlig eller kvinnelig fertilitet under prekliniske studier.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Sapropterindihydroklorid har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Omtrent 35 % av de 579 pasientene i alderen 4 år og over som fikk behandling med sapropterindihydroklorid (5 til 20 mg/kg/dag) i de kliniske studiene med sapropterin, opplevde bivirkninger. De vanligste rapporterte bivirkningene er hodepine og rennende nese.

Omtrent 30 % av de 27 barna i alderen under 4 år, som fikk behandling med sapropterindihydroklorid (10 eller 20 mg/kg/dag) i ytterligere en klinisk studie, opplevde bivirkninger. De vanligste rapporterte bivirkningene er redusert aminosyrenivå (hypofenylalaninemi), oppkast og rhinitt.

### Bivirkningstabell

I de pivotale kliniske studiene for sapropterin og i oppfølgingen etter markedsføring, er følgende bivirkninger registrert.

De følgende definisjonene gjelder for frekvensterminologi som brukes heretter: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

### Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert alvorlige allergiske reaksjoner) og utslett.



### Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Hypofenylalaninemi

### Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

### Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært vanlige: Rennede nese

Vanlige: Faryngolaryngeale smerter, nesetetthet, hoste

### Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Diaré, oppkast, abdominalsmerter, dyspepsi, kvalme

Ikke kjent: Gastritt, øsofagitt

### Pediatrik populasjon

Bivirkningenes frekvens, type og alvorlighetsgrad hos barn var i hovedsak lik som hos voksne.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Hodepine eller svimmelhet er blitt rapportert etter administrasjon av sapropterindihydroklorid over anbefalt maksimaldose på 20 mg/kg/dag. Overdose skal behandles symptomatisk. Et forkortet QT-intervall (-8,32 msek) ble observert i en studie med en enkel supratherapeutisk dose på 100 mg/kg (5 ganger den maksimale anbefalte dosen). Dette bør man ta hensyn til hos pasienter som allerede har forkortet QT-intervall (f.eks. pasienter med familiær kort QT-syndrom).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX07

#### Virkningsmekanisme

Hyperfenylalaninemi (HPA) diagnostiseres som en unormal økning av fenylalaninnivået i blodet, og skyldes vanligvis autosomale recessive mutasjoner i genene som koder for fenylalaninhydroksylaseenzymet (ved fenylketonuri, PKU) eller enzymer i 6R-tetrahydrobiopterin (6R-BH4) biosyntese eller regenerasjon (ved BH4-mangel). BH4-mangel er en sykdomsgruppe som oppstår fra mutasjoner eller delesjoner i genene som koder for ett av de fem enzymene som er involvert i biosyntesen eller regenerasjon av BH4. I begge tilfeller kan ikke fenylalanin effektivt omdannes til aminosyren tyrosin, noe som fører til økt fenylalanin-nivå i blodet.

Sapropterin er en syntetisk versjon av det naturlig forekommende 6R-BH4, som er en kofaktor til hydroksylaser for fenylalanin, tyrosin eller tryptofan.

Målsettingen for å gi sapropterindihydroklorid til pasienter med BH4-følsom PKU, er å fremme aktivitet av defekt fenylalaninhydroksylase og dermed øke eller gjenopprette den oksidative metabolismen av fenylalanin tilstrekkelig til å redusere eller opprettholde fenylalaninnivået i blodet, forhindre eller redusere videre fenylalaninakkumulering og øke toleransen av fenylalanininntak

gjennom diett. Målsettingen for å gi sapropterindihydroklorid til pasienter med BH4-mangel er å erstatte underskuddet av BH4 og dermed gjenopprette aktiviteten til fenylalaninhydroksylase.

### Klinisk effekt

Det kliniske utviklingsprogrammet i fase III for sapropterin inkluderte 2 randomiserte, placebokontrollerte studier med pasienter med PKU. Resultatene fra disse studiene viste sapropterin effekt når det gjelder reduksjon av fenylalaninnivået i blodet og til å øke fenylalanintoleransen i dietten.

Hos 88 pasienter med dårlig kontrollert PKU og forhøyet fenylalaninnivå i blodet ved screening, reduserte sapropterindihydroklorid 10 mg/kg/dag signifikant fenylalaninnivået i blodet sammenlignet med placebo. Ved baseline var fenylalaninnivået i blodet tilsvarende i gruppen behandlet med sapropterin og gruppen behandlet med placebo, med middelverdi  $\pm$  SD baseline-fenylalaninnivå i blodet på henholdsvis  $843 \pm 300$  mikromol/l og  $888 \pm 323$  mikromol/l. Middelverdien  $\pm$  SD for reduksjon av fenylalaninnivået i blodet fra baseline ved slutten av studieperioden på 6 uker, var  $236 \pm 257$  mikromol/l for gruppen behandlet med sapropterin ( $n=41$ ) sammenlignet med en økning på  $2,9 \pm 240$  mikromol/l for gruppen behandlet med placebo ( $n=47$ ) ( $p < 0,001$ ). For pasienter med baseline-fenylalaninnivå i blodet  $\geq 600$  mikromol/l, hadde 41,9 % (13/31) av pasientene behandlet med sapropterin og 13,2 % (5/38) av pasientene behandlet med placebo fenylalaninnivåer i blodet  $< 600$  mikromol/l i slutten av studieperioden på 6 uker ( $p=0,012$ ).

I en separat 10-ukers, placebokontrollert studie, ble 45 PKU-pasienter med fenylalaninnivå i blodet kontrollert med en stabil diett med begrenset inntak av fenylalanin (fenylalanin i blodet  $\leq 480$  mikromol/l ved innskriving) randomisert 3:1 til behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag ( $n=33$ ) eller placebo ( $n=12$ ). Etter 3 uker med sapropterindihydrokloridbehandling 20 mg/kg/dag, var fenylalaninnivået i blodet signifikant redusert. Middelverdi  $\pm$  SD for reduksjon fra baseline-fenylalaninnivået i blodet i denne gruppen var  $149 \pm 134$  mikromol/l ( $p < 0,001$ ). Etter 3 uker fortsatte pasientene i både sapropterin- og placebobehandlingsgruppene på den begrensede fenylalanindietten og daglig diettinntak av fenylalanin ble økt eller redusert ved bruk av standardiserte fenylalanintilskudd med et mål om å opprettholde fenylalaninnivået i blodet på  $< 360$  mikromol/l. Det var en signifikant forskjell i toleranse for fenylalanin gjennom diettinntak i gruppen behandlet med sapropterindihydroklorid sammenlignet med placebogruppen. Middelverdien  $\pm$  SD for økning av toleransen for fenylalanin i kosten var  $17,5 \pm 13,3$  mg/kg/dag for gruppen behandlet med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, sammenlignet med  $3,3 \pm 5,3$  mg/kg/dag for placebogruppen ( $p=0,006$ ). For gruppen behandlet med sapropterin var middelverdien  $\pm$  SD for total toleranse for fenylalanin i kosten  $38,4 \pm 21,6$  mg/kg/dag under behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, sammenlignet med  $15,7 \pm 7,2$  mg/kg/dag før behandling.

### Pediatrisk populasjon

Sikkerhet, effekt og populasjonsfarmakokinetikk av sapropterin hos pediatriske pasienter  $< 7$  år ble undersøkt i to åpne studier.

Den første studien var en multisenter, åpen, randomisert, kontrollert studie hos barn  $< 4$  år med en bekreftet PKU-diagnose.

56 pediatriske PUK-pasienter  $< 4$  år ble randomisert 1:1 for å få enten 10 mg/kg/dag sapropterin sammen med en diett med begrenset inntak av fenylalanin ( $n=27$ ), eller bare en diett med begrenset fenylalanin ( $n=29$ ) i en studieperiode på 26 uker.

Formålet var at alle pasientene opprettholdt fenylalaninnivået i blodet innenfor et område på 120-360 mikromol/l (definert som  $\geq 120$  til  $< 360$  mikromol/l) gjennom et regulert kosthold i den 26 uker lange studieperioden. Hvis en pasients fenylalanintoleranse ikke hadde økt med  $> 20$  % *versus* baseline etter ca. 4 uker, ble dosen av sapropterin økt til 20 mg/kg/dag i et enkelt trinn.

Resultatene fra denne studien viser at daglig dosering med 10 eller 20 mg/kg/dag sapropterin sammen med en diett med begrenset fenylalanin førte til statistisk signifikante forbedringer i fenylalanintoleransen i kosten sammenlignet med en diett med begrenset fenylalanin alene.

Fenylalaninnivået i blodet ble opprettholdt innenfor målområdet ( $\geq 120$  til  $< 360$  mikromol/l). Den justerte gjennomsnittlige fenylalanintoleransen i kosten i gruppen med sapropterin sammen med en diett med begrenset fenylalanin var 80,6 mg/kg/dag, og var statistisk signifikant større ( $p < 0,001$ ) enn den justerte gjennomsnittlige fenylalanintoleransen i kosten i gruppen med bare kostholdbasert fenylalaninbehandling alene (50,1 mg/kg/dag). I forlengelsesperioden av den kliniske studien opprettholdt pasientene fenylalanintoleransen i kosten under behandling med sapropterin sammen med en diett med begrenset fenylalanin, og viste vedvarende nytte over 3,5 år.

Den andre studien var en multisenter, ukontrollert, åpen studie som var designet for å evaluere sikkerhet og effekt på bevaring av neurokognitiv funksjon av sapropterin 20 mg/kg/dag kombinert med en diett med begrenset fenylalanin hos barn med PKU som var under 7 år ved innrulling i studien.

Del 1 av studien (4 uker) vurderte pasientenes respons på sapropterin. Del 2 av studien (opptil 7 års oppfølging) evaluerte neurokognitiv funksjon med aldersrelevante målinger, og overvåkte langsiktig sikkerhet hos pasienter som responderte på sapropterin. Pasienter med eksisterende neurokognitiv svekkelse (IQ  $< 80$ ) var utelukket fra studien. 93 pasienter ble innrullert i del 1, og 65 pasienter ble innrullert i del 2. Av disse fullførte 49 (75 %) pasienter studien, og 27 (42 %) pasienter leverte fullskala IQ (FSIQ)-data ved år 7.

Gjennomsnittsindeksene for diettkontroll ble opprettholdt mellom 133 mikromol/l og 375 mikromol/l fenylalanin i blodet for alle aldersgrupper på alle tidspunkter. Ved baseline var gjennomsnittlig Bayley-III-skår (102, SD=9,1, n=27), WPPSI-III-skår (101, SD=11, n=34) og WISC-IV-skår (113, SD=9,8, n=4) innenfor gjennomsnittsområdet for den normative populasjonen.

Blant 62 pasienter med minst to FSIQ-vurderinger var 95 % nedre grense konfidensintervall for gjennomsnittsendringen over en gjennomsnittlig 2-årsperiode -1,6 poeng, innenfor den klinisk forventede variasjonen på  $\pm 5$  poeng. Ingen ytterligere bivirkninger ble identifisert ved langtidsbruk av sapropterin hos barn som var under 7 år.

Begrensede studier er blitt utført på barn under 4 år med BH4-mangel med bruk av en annen formulering av det samme virkestoffet (sapropterin) eller et uregistrert preparat med BH4.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Sapropterin absorberes etter oral administrasjon av en oppløst tablett, og den maksimale blodkonsentrasjonen ( $C_{max}$ ) oppnås 3–4 timer etter dosering ved faste. Hastigheten og omfanget av sapropterinabsorpsjonen påvirkes av kosten. Sapropterinabsorpsjonen er høyere etter et fett- og kaloririkt måltid sammenlignet med etter faste, og resulterer i en gjennomsnittlig høyere blodkonsentrasjon på 40–85 % som oppnås 4–5 timer etter administrasjon.

Absolutt biotilgjengelighet eller biotilgjengelighet for mennesker etter oral administrasjon er ikke kjent.

### Distribusjon

I prekliniske studier ble sapropterinprimært distribuert til nyrene, binyrene og leveren, bestemt av verdier på total og redusert biopterinkonsentrasjon. Hos rotter var radioaktivitet funnet i fosteret etter administrasjon av intravenøs radiomerket sapropterin. Utskillelse av total biopterin i morsmelk ble påvist hos rotter etter intravenøs administrasjon. Det ble ikke påvist økning i total biopterinkonsentrasjon verken hos foster eller i morsmelk hos rotter etter oral administrasjon av 10 mg/kg sapropterindihydroklorid.

### Biotransformasjon

Sapropterindihydroklorid metaboliseres primært i leveren til dihydrobiopterin og biopterin. Siden sapropterindihydroklorid er en syntetisk versjon av det naturlig forekommende 6R-BH<sub>4</sub>, er det rimelig å forvente at det metaboliseres likt, inkludert regenerasjon av 6R-BH<sub>4</sub>.

### Eliminasjon

Hos rotter elimineres sapropterindihydroklorid hovedsakelig via urinen etter intravenøs administrasjon. Etter oral administrasjon elimineres det hovedsakelig gjennom feces, og en liten del elimineres via urinen.

### Populasjonsfarmakokinetikk

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av sapropterin som omfattet pasienter fra fødsel til 49 års alder viste at kroppsvekten er den eneste kovariansen som har en betydelig effekt på clearance eller distribusjonsvolum.

### Legemiddelinteraksjon

#### In vitro-studier

Sapropterin hemmet ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5 og induerte heller ikke CYP1A2, 2B6 eller 3A4/5 *in vitro*.

Basert på en *in vitro*-studie er det potensial for at sapropterindihydroklorid kan hemme p-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP) i tarmen ved terapeutiske doser. En høyere intestinal konsentrasjon av sapropterin er nødvendig for å hemme BCRP enn for P-gp, da hemmende potens i tarmen for BCRP (IC<sub>50</sub>=267 µM) er lavere enn for P-gp (IC<sub>50</sub>=158 µM).

#### In vivo-studier

Hos friske personer hadde administrering av én enkelt dose av sapropterin ved maksimal terapeutisk dose på 20 mg/kg ingen effekt på farmakokinetikken til én enkelt dose av digoksin (P-gp-substrat) administrert samtidig. Basert på *in vitro*- og *in vivo*-resultatene er det usannsynlig at samtidig administrasjon av sapropterin vil øke systemisk eksponering for legemidler som er substrater for BCRP.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi (CNS, respirasjon, kardiovaskulær, urogenital) og reproduksjonstoksisitet.

Det ble observert økt forekomst av forandringer i renal mikroskopisk morfologi (basofili i samletubuli) hos rotter etter kronisk oral administrasjon med sapropterindihydroklorid ved eksponering ved eller litt over den høyest anbefalte dosen for mennesker.

Sapropterin viste seg å være svakt mutagent i bakterieceller, og en økning i kromosomavvik ble påvist i lunge- og ovarieceller hos kinesiske hamstre. Det er likevel ikke vist at sapropterin er gentoksisk i *in vitro* tester med humane lymfocytter eller i *in vivo* mikronucleus tester på mus.

Ingen tumoraktig aktivitet ble observert i en oral karsinogenitetsstudie hos mus som fikk doser opp til 250 mg/kg/dag (12,5 til 50 ganger den humane terapeutiske dosen).

Brekninger er observert i både sikkerhetsfarmakologi- og gjentatte dose toksisitetstudier. Brekninger antas å være relatert til pH i løsningen som inneholder sapropterin.

Det er ikke funnet klare bevis for teratogen aktivitet hos rotter og kaniner ved doser på ca. 3 til 10 ganger mer enn maksimalt anbefalt dose til mennesker, basert på kroppsoverflateareal.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Mannitol (E421)  
Krysspovidon type A  
Copovidon K 28  
Askorbinsyre (E300)  
Natriumstearylfumarat  
Riboflavin (E101)  
Silika, kolloidal vannfri (E551)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle betingelser for oppbevaring.  
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Flaske med høydensitets polyetylen (HDPE) med barnesikker lukking med skrukork som inneholder tørkemiddel (silika).

Hver flaske inneholder 30 eller 120 oppløselige tabletter.  
1 flaske per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

#### Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### Håndtering

For bruksanvisning, se pkt. 4.2.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 16/02/2022

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Sapropterin Dipharma 100 mg pulver til mikstur, oppløsning.  
Sapropterin Dipharma 500 mg pulver til mikstur, oppløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Sapropterin Dipharma 100 mg pulver til mikstur, oppløsning.

Hver dosepose inneholder 100 mg sapropterindihydroklorid (sapropterin dihydrochloride) tilsvarende 77 mg sapropterin.

#### *Hjelpestoff(er) med kjent effekt*

Hver dosepose inneholder 0,3 mmol (11,7 mg) kalium.

### Sapropterin Dipharma 500 mg pulver til mikstur, oppløsning

Hver dosepose inneholder 500 mg sapropterindihydroklorid (sapropterin dihydrochloride) tilsvarende 384 mg sapropterin.

#### *Hjelpestoff(er) med kjent effekt*

Hver dosepose inneholder 1,6 mmol (62,6 mg) kalium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, oppløsning.

Hvitt til gulaktigpulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Sapropterin Dipharma er indisert for behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre med fenylketonuri (PKU) som har vist respons på slik behandling (se pkt. 4.2).

Sapropterin Dipharma er også indisert for behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos voksne og barn i alle aldre med tetrahydrobiopterin (BH4) mangel som har vist respons på slik behandling (se pkt. 4.2).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med sapropterindihydroklorid må initieres og overvåkes av lege med erfaring med behandling av PKU og BH4-mangel.

Aktiv bruk av kostplan over fenylalanininntak og samlet proteininntak kreves mens man bruker dette legemidlet for å sikre adekvat kontroll av fenylalaninnivået i blodet og ernæringsbalansen.

Siden HPA på grunn av enten PKU eller BH4-mangel er en kronisk tilstand, er Sapropterin Dipharma tilsiktet langtidsbruk straks respons er påvist (se pkt. 5.1).

## Dosering

### *PKU*

Startdosen med sapropterindihydroklorid hos voksne og barn med PKU er 10 mg/kg kroppsvekt én gang daglig. Dosen justeres, vanligvis mellom 5 og 20 mg/kg/dag, for å oppnå og vedlikeholde adekvate fenylalaninnivåer i blodet som er definert av legen.

### *BH4-mangel*

Startdosen med sapropterindihydroklorid hos voksne og barn med BH4-mangel er 2 til 5 mg/kg kroppsvekt total daglig dose. Dosene kan justeres opp til totalt 20 mg/kg per dag.

For pasienter med kroppsvekt over 20 kg skal beregnet daglig dose ut fra kroppsvekt avrundes til nærmeste 100 mg.

### Dosejustering

Behandling med sapropterin kan redusere fenylalaninnivået i blodet til under det ønskede terapeutiske nivået. For å oppnå og opprettholde fenylalaninnivået i blodet innenfor det ønskede terapeutiske området kan det være nødvendig å justere sapropterindihydroklorid -dosen eller fenylalanininntaket gjennom dietten.

Det skal tas prøver av fenylalaninnivået og tyrosinnivået i blodet, spesielt hos barn, én til to uker etter hver dosejustering, etterfulgt av jevnlig kontroll, under tilsyn av behandlende lege.

Dersom det observeres utilstrekkelig kontroll av fenylalaninnivået i blodet under behandling med sapropterindihydroklorid, skal pasientens etterlevelse av forskrevet behandling og kosthold gjennomgås før dosejustering av sapropterin skal vurderes.

Seponering av behandlingen skal bare skje under veiledning av en lege. Det kan kreve hyppigere kontroller da fenylalaninnivået i blodet kan øke. Det kan bli nødvendig å endre kosten for å opprettholde fenylalaninnivået i blodet innen det ønskede terapeutiske området.

### Responsbestemmelse

Det er spesielt viktig å initiere behandling så tidlig som mulig for å unngå ikke reversible kliniske manifestasjoner av nevrologiske forstyrrelser hos barn, og kognitive mangler og psykiatriske forstyrrelser hos voksne, på grunn av vedvarende forhøyninger av fenylalanin i blodet.

Respons på legemidlet bestemmes ved reduksjon av fenylalanin i blodet. Fenylalaninnivået i blodet bør kontrolleres før administrering av sapropterindihydroklorid, samt etter 1 ukes bruk med anbefalt startdose. Dersom reduksjonen av fenylalaninnivået i blodet ikke er tilfredsstillende, kan dosen økes ukentlig til maksimalt 20 mg/kg/dag med fortsatt ukentlig overvåkning av fenylalaninnivået i blodet over en periode på en måned. Fenylalanininntaket gjennom dietten bør opprettholdes på et konstant nivå gjennom denne perioden.

En tilfredsstillende respons defineres som  $\geq 30\%$  reduksjon av fenylalaninnivået i blodet eller oppnåelse av det terapeutiske målet for fenylalanin i blodet, definert for hver enkelt pasient av behandlende lege. Pasienter som ikke når dette responsnivået innen den beskrevne testperioden på en måned, skal vurderes som ikke-respondere. Disse pasientene bør ikke behandles med sapropterindihydroklorid, og administrasjon av sapropterindihydroklorid bør seponeres.

Når følsomhet for dette legemidlet er fastslått, kan dosen justeres innenfor området 5 til 20 mg/kg/dag, avhengig av behandlingsrespons.

Det anbefales å ta prøver av fenylalaninnivået og tyrosinnivået i blodet en eller to uker etter hver dosejustering, etterfulgt av jevnlig kontroll under tilsyn fra behandlende lege. Pasienter som behandles med sapropterindihydroklorid må fortsette med en streng fenylalanindiett og gjennomgå regelmessige kliniske vurderinger (som kontroll av fenylalaninnivået og tyrosinnivået i blodet, inntak av næringsstoff, og psykomotorisk utvikling).



### Spesiell populasjon

#### *Eldre*

Sikkerhet og effekt av sapropterindihydroklorid hos pasienter over 65 år har ikke blitt fastslått. Det må utvises forsiktighet ved forskrivning til eldre pasienter.

#### *Nedsatt nyre- eller leverfunksjon*

Sikkerhet og effekt av sapropterindihydroklorid hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon har ikke blitt fastslått. Det må utvises forsiktighet ved forskrivning til slike pasienter.

#### *Pediatrik populasjon*

Doseringen er den samme for voksne, barn og ungdom.

### Administrasjonsmåte

Oral bruk, etter oppløsning.

Sapropterindihydroklorid skal gis sammen med et måltid for å øke absorpsjonen.

Pasienter med PKU skal gis sapropterindihydroklorid som en enkeltdose til samme tid hver dag, fortrinnsvis om morgenen.

Hos pasienter med BH4-mangel skal den totale daglige dosen fordeles inn i 2 eller 3 doser fordelt utover dagen.

Oppløsningen skal inntas innen 30 minutter etter initial oppløsning. Ubrukt oppløsning kastes etter administrering.

#### *Pasienter over 20 kg kroppsvekt*

Innholdet i posen(e) blandes med 120 til 240 ml vann og røres om til det er oppløst.

#### *Barn opp til 20 kg kroppsvekt (bruk kun doseposer på 100 mg)*

Måleutstyret som kreves for dosering av barn opp til 20 kg kroppsvekt (dvs. målebeger med doseringsmerker for 20, 40, 60 og 80 ml; 10 ml og 20 ml oralsprøyter med 1 ml doseringsmerker) følger ikke med i pakningen med sapropterindihydroklorid. Dette utstyret leveres til spesialiserte pедиатriske sentere for medfødt stoffskiftefeil, slik at det kan deles ut til pasientenes omsorgspersoner.

Korrekt antall 100 mg doseposer løses opp i den mengden vann som er angitt i tabellene 1-4 i henhold til den forskrevne totale daglige dosen.

Dersom kun en del av oppløsningen skal administreres, skal en oralsprøyte brukes for å trekke opp mengden med oppløsning som skal administreres. Oppløsningen kan deretter helles i et annet målebeger for administrering av legemidlet. For små barn kan det anvendes en oralsprøyte. En 10 ml oralsprøyte bør brukes for administrering av mengder  $\leq 10$  ml og en 20 ml oralsprøyte for administrering av mengder  $> 10$  ml.

**Tabell 1: Doseringstabell 2 mg/kg pr. dag for barn som veier opp til 20 kg**

Vekt (kg)	Total dose (mg/dag)	Antall doseposer som skal løses opp (gjelder kun for styrke 100 mg)	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (ml)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8

6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

\*Gjenspeiler mengden total daglig dose.

Kast ubrukt løsning innen 30 minutter etter at pulveret løses opp.

**Tabell 2: Doseringstabell 5 mg/kg pr. dag for barn som veier opp til 20 kg**

Vekt (kg)	Total dose (mg/dag)	Antall doseposer som skal løses opp (gjelder kun for styrke 100 mg)	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

\*Gjenspeiler mengden total daglig dose.

Kast ubrukt løsning innen 30 minutter etter at pulveret løses opp.

**Tabell 3: Doseringstabell 10 mg/kg pr. dag for barn som veier opp til 20 kg**

Vekt (kg)	Total dose (mg/dag)	Antall doseposer som skal løses opp (gjelder kun for styrke 100 mg)	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8

5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

\*Gjenspeiler mengden total daglig dose.

Kast ubrukt løsning innen 30 minutter etter at pulveret løses opp.

**Tabell 4: Doseringstabell 20 mg/kg pr. dag for barn som veier opp til 20 kg**

Vekt (kg)	Total dose (mg/dag)	Antall doseposer som skal løses opp (gjelder kun for styrke 100 mg)	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (ml)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

\*Gjenspeiler mengden total daglig dose.

Kast ubrukt løsning innen 30 minutter etter at pulveret løses opp.

Stempelet skal fjernes fra oralsprøytens sylindere for rengjøring. Begge delene av oralsprøyten og målebegeret skal vaskes med varmt vann og lufttørkes. Når oralsprøyten er tørr, skal stempelet settes tilbake i sylindren. Oralsprøyten og målebegeret skal oppbevares til neste bruk.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

## Kosthold

Pasienter som behandles med sapropterindihydroklorid må fortsatt gå på en begrenset fenylalanindiett og regelmessig gjennomgå kliniske målinger (som kontroll av fenylalanin- og tyrosinnivået i blodet, næringsinntak og psykomotorisk utvikling).

## Lave fenylalanin- og tyrosinnivåer i blodet

Vedvarende eller tilbakevendende dysfunksjon i den metabolske reaksjonsveien fenylalanin - tyrosin dihydroksy-L-fenylalanin (DOPA), kan resultere i utilstrekkelig proteinsyntese og neurotransmittantsyntese i kroppen. For lavt nivå av fenylalanin og tyrosin i blodet over lang tid i spedbarnsalderen er forbundet med svekket nevrologisk utvikling. Aktiv oppfølging av fenylalanininntaket gjennom dietten, samt totalt inntak av proteiner, kreves for å sikre adekvat kontroll av fenylalanin- og tyrosinnivået i blodet og ernæringsbalansen.

## Helseforstyrrelser

Konsultasjon hos lege er anbefalt ved sykdom da fenylalaninnivået i blodet kan øke.

## Krampeanfall

Forsiktighet bør utvises ved forskriving av sapropterindihydroklorid til pasienter som behandles med levodopa. Tilfeller av kramper, forverring av kramper, økt eksitabilitet og irritabilitet er observert ved administrasjon av levodopa sammen med sapropterin hos pasienter med BH4-mangel (se pkt. 4.5).

## Seponering av behandling

Tilbakefall, definert som en økning av fenylalaninnivå i blodet til nivå som er høyere enn nivået før behandling, kan oppstå ved opphør av behandling.

## Kaliuminnhold

### *Sapropterindihydroklorid 100 mg pulver til mikstur, oppløsning*

Dette legemidlet inneholder 0,3 mmol (11,7 mg) kalium per dosepose. Dette må tas hensyn til hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter på kontrollert kaliumdiett.

### *Sapropterindihydroklorid 500 mg pulver til mikstur, oppløsning*

Dette legemidlet inneholder 1,6 mmol (62,6 mg) kalium per dosepose. Dette må tas hensyn til hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter på kontrollert kaliumdiett.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Selv om samtidig administrasjon av dihydrofolatreduktasehemmere (f. eks metotreksat, trimetoprim) ikke er studert, kan slike legemidler forstyrre BH4-metabolismen. Forsiktighet er anbefalt ved bruk av slike legemidler mens man bruker sapropterindihydroklorid.

BH4 er en kofaktor for nitrogenoksyd syntetase. Forsiktighet er anbefalt ved samtidig bruk av sapropterindihydroklorid og alle legemidler som kan gi vasodilatasjon, inkludert de som administreres topikalt, ved å påvirke nitrogenoksid (NO) metabolismen eller -funksjonen, inkludert klassiske NO-donorer (f. eks glyceroltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin), fosfodiesterase type 5 (PDE-5) hemmere og minoksidil.

Forsiktighet bør utvises ved forskriving av sapropterindihydroklorid til pasienter som behandles med levodopa. Tilfeller av kramper, forverring av kramper, økt eksitabilitet og irritabilitet er observert ved administrasjon av levodopa sammen med sapropterin hos pasienter med BH4-mangel.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

## Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av sapropterindihydroklorid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Tilgjengelige sykdomsrelaterte maternale og/eller embryoføtale risikodata fra en moderat mengde graviditeter og levende fødsler (mellom 300-1000) hos PKU-affiserte kvinner i Maternal Phenylketonuria Collaborative Study viste at ukontrollerte fenylalaninnivåer over 600 mikromol/l er assosiert med en svært høy forekomst av nevrologiske avvik, hjerte- og vekstavvik og ansiktsmisdannelse.

Nivået av fenylalanin i blodet hos moren må derfor kontrolleres nøye før og under graviditet. Dersom fenylalaninnivået hos moren ikke kontrolleres nøye før og under graviditeten, kan dette skade moren og fosteret. Restriksjoner i inntak av fenylalanin gjennom diett før og under graviditeten etter veiledning fra lege, er første valg av behandling i denne pasientgruppen.

Bruk av sapropterindihydroklorid bør kun vurderes dersom streng diett ikke reduserer fenylalaninnivået i blodet tilstrekkelig. Forsiktighet må utføres ved forskrivning til gravide kvinner.

## Amming

Det er ikke kjent om sapropterin eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Sapropterindihydroklorid skal ikke brukes ved amming.

## Fertilitet

Det ble ikke observert noen effekter av sapropterin på mannlig eller kvinnelig fertilitet under prekliniske studier.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Sapropterin Dipharma har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Omtrent 35 % av de 579 pasientene i alderen 4 år og over som fikk behandling med sapropterindihydroklorid (5 til 20 mg/kg/dag) i de kliniske studiene med sapropterindihydroklorid, opplevde bivirkninger. De vanligste rapporterte bivirkningene er hodepine og rennende nese.

Omtrent 30 % av de 27 barna i alderen under 4 år, som fikk behandling med sapropterindihydroklorid (10 eller 20 mg/kg/dag) i ytterligere en klinisk studie, opplevde bivirkninger. De vanligste rapporterte bivirkningene er redusert aminosyrenivå (hypofenylalaninemi), oppkast og rhinitt.

#### Bivirkningstabell

I de pivotale kliniske studiene for sapropterindihydroklorid og i oppfølgingen etter markedsføring, er følgende bivirkninger registrert.

De følgende definisjonene gjelder for frekvensterminologi som brukes heretter:

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

### Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert alvorlige allergiske reaksjoner) og utslett.

### Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Hypofenylalaninemi

### Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

### Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært vanlige: Rennende nese

Vanlige: Faryngolaryngeale smerter, nesetetthet, hoste

### Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Diaré, oppkast, abdominalsmerter, dyspepsi, kvalme

Ikke kjent: Gastritt, øsofagitt

### Pediatrik populasjon

Bivirkningenes frekvens, type og alvorlighetsgrad hos barn var i hovedsak lik som hos voksne.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Hodepine eller svimmelhet er blitt rapportert etter administrasjon av sapropterindihydroklorid over anbefalt maksimaldose på 20 mg/kg/dag. Overdose skal behandles symptomatisk. Et forkortet QT-intervall (-8,32 msek) ble observert i en studie med en enkel supratherapeutisk dose på 100 mg/kg (5 ganger den maksimale anbefalte dosen). Dette bør man ta hensyn til hos pasienter som allerede har forkortet QT-intervall (f.eks. pasienter med familiær kort QT-syndrom).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX07

#### Virkningsmekanisme

Hyperfenylalaninemi (HPA) diagnostiseres som en unormal økning av fenylalaninnivået i blodet, og skyldes vanligvis autosomale recessive mutasjoner i genene som koder for fenylalaninhydroksylaseenzymet (ved fenylketonuri, PKU) eller enzymer i 6R-tetrahydrobiopterin (6R-BH4) biosyntese eller regenerasjon (ved BH4-mangel). BH4-mangel er en sykdomsgruppe som oppstår fra mutasjoner eller delesjoner i genene som koder for ett av de fem enzymene som er involvert i biosyntesen eller regenerasjon av BH4. I begge tilfeller kan ikke fenylalanin effektivt omdannes til aminosyren tyrosin, noe som fører til økt fenylalaninnivå i blodet.

Sapropterin er en syntetisk versjon av det naturlig forekommende 6R-BH4, som er en kofaktor til hydroksylaser for fenylalanin, tyrosin eller tryptofan.

Målsettingen for å gi sapropterindihydroklorid til pasienter med BH4-følsom PKU, er å fremme aktivitet av defekt fenylalaninhydroksylase og dermed øke eller gjenopprette den oksidative metabolismen av fenylalanin tilstrekkelig til å redusere eller opprettholde fenylalaninnivået i blodet,

forhindre eller redusere videre fenylalaninakkumulering og øke toleransen av fenylalanininntak gjennom diett. Målsettingen for å gi sapropterindihydroklorid til pasienter med BH4-mangel er å erstatte underskuddet av BH4 og dermed gjenopprette aktiviteten til fenylalaninhydroksylase.

### Klinisk effekt

Det kliniske utviklingsprogrammet i fase III for sapropterindihydroklorid inkluderte 2 randomiserte, placebokontrollerte studier med pasienter med PKU. Resultatene fra disse studiene viste sapropterins effekt når det gjelder reduksjon av fenylalaninnivået i blodet og til å øke fenylalanintoleransen i dietten.

Hos 88 pasienter med dårlig kontrollert PKU og forhøyet fenylalaninnivå i blodet ved screening, reduserte sapropterindihydroklorid 10 mg/kg/dag signifikant fenylalaninnivået i blodet sammenlignet med placebo. Ved baseline var fenylalaninnivået i blodet tilsvarende i gruppen behandlet med sapropterindihydroklorid og gruppen behandlet med placebo, med middelverdi  $\pm$  SD baseline-fenylalaninnivå i blodet på henholdsvis  $843 \pm 300$  mikromol/l og  $888 \pm 323$  mikromol/l. Middelverdien  $\pm$  SD for reduksjon av fenylalaninnivået i blodet fra baseline ved slutten av studieperioden på 6 uker, var  $236 \pm 257$  mikromol/l for gruppen behandlet med sapropterin ( $n=41$ ) sammenlignet med en økning på  $2,9 \pm 240$  mikromol/l for gruppen behandlet med placebo ( $n=47$ ) ( $p < 0,001$ ). For pasienter med baseline-fenylalaninnivå i blodet  $\geq 600$  mikromol/l, hadde 41,9 % (13/31) av pasientene behandlet med sapropterin og 13,2 % (5/38) av pasientene behandlet med placebo fenylalaninnivåer i blodet  $< 600$  mikromol/l i slutten av studieperioden på 6 uker ( $p=0,012$ ).

I en separat 10-ukers, placebokontrollert studie, ble 45 PKU-pasienter med fenylalaninnivå i blodet kontrollert med en stabil diett med begrenset inntak av fenylalanin (fenylalanin i blodet  $\leq 480$  mikromol/l ved innskriving) randomisert 3:1 til behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag ( $n=33$ ) eller placebo ( $n=12$ ). Etter 3 uker med sapropterindihydrokloridbehandling 20 mg/kg/dag, var fenylalaninnivået i blodet signifikant redusert. Middelverdi  $\pm$  SD for reduksjon fra baseline-fenylalaninnivået i blodet i denne gruppen var  $149 \pm 134$  mikromol/l ( $p < 0,001$ ). Etter 3 uker fortsatte pasientene i både sapropterin- og placebobehandlingsgruppene på den begrensede fenylalanindietten og daglig diettinntak av fenylalanin ble økt eller redusert ved bruk av standardiserte fenylalanintilskudd med et mål om å opprettholde fenylalaninnivået i blodet på  $< 360$  mikromol/l. Det var en signifikant forskjell i toleranse for fenylalanin gjennom diettinntak i gruppen behandlet med sapropterindihydroklorid sammenlignet med placebogruppen. Middelverdien  $\pm$  SD for økning av toleransen for fenylalanin i kosten var  $17,5 \pm 13,3$  mg/kg/dag for gruppen behandlet med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, sammenlignet med  $3,3 \pm 5,3$  mg/kg/dag for placebogruppen ( $p=0,006$ ). For gruppen behandlet med sapropterin var middelverdien  $\pm$  SD for total toleranse for fenylalanin i kosten  $38,4 \pm 21,6$  mg/kg/dag under behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, sammenlignet med  $15,7 \pm 7,2$  mg/kg/dag før behandling.

### Pediatrik populasjon

Sikkerhet, effekt og populasjonsfarmakokinetikk av sapropterin hos pediatrike pasienter  $< 7$  år ble undersøkt i to åpne studier.

Den første studien var en multisenter, åpen, randomisert, kontrollert studie hos barn  $< 4$  år med en bekreftet PKU-diagnose.

56 pediatrike PUK-pasienter  $< 4$  år ble randomisert 1:1 for å få enten 10 mg/kg/dag sapropterin sammen med en diett med begrenset inntak av fenylalanin ( $n=27$ ), eller bare en diett med begrenset fenylalanin ( $n=29$ ) i en studieperiode på 26 uker.

Formålet var at alle pasientene opprettholdt fenylalaninnivået i blodet innenfor et område på 120-360 mikromol/l (definert som  $\geq 120$  til  $< 360$  mikromol/l) gjennom et regulert kosthold i den 26 uker lange studieperioden. Hvis en pasients fenylalanintoleranse ikke hadde økt med  $> 20$  % *versus* baseline etter ca. 4 uker, ble dosen av sapropterin økt til 20 mg/kg/dag i et enkelt trinn.

Resultatene fra denne studien viser at daglig dosering med 10 eller 20 mg/kg/dag sapropterin sammen

med en diett med begrenset fenylalanin førte til statistisk signifikante forbedringer i fenylalanintoleransen i kosten sammenlignet med en diett med begrenset fenylalanin alene. Fenylalaninnivået i blodet ble opprettholdt innenfor målområdet ( $\geq 120$  til  $< 360$  mikromol/l). Den justerte gjennomsnittlige fenylalanintoleransen i kosten i gruppen med sapropterin sammen med en diett med begrenset fenylalanin var 80,6 mg/kg/dag, og var statistisk signifikant større ( $p < 0,001$ ) enn den justerte gjennomsnittlige fenylalanintoleransen i kosten i gruppen med bare kostholdbasert fenylalaninbehandling alene (50,1 mg/kg/dag). I forlengelsesperioden av den kliniske studien opprettholdt pasientene fenylalanintoleransen i kosten under behandling med sapropterin sammen med en diett med begrenset fenylalanin, og viste vedvarende nytte over 3,5 år.

Den andre studien var en multisenter, ukontrollert, åpen studie som var designet for å evaluere sikkerhet og effekt på bevaring av neurokognitiv funksjon av sapropterin 20 mg/kg/dag kombinert med en diett med begrenset fenylalanin hos barn med PKU som var under 7 år ved innrulling i studien.

Del 1 av studien (4 uker) vurderte pasientenes respons på sapropterin. Del 2 av studien (opptil 7 års oppfølging) evaluerte neurokognitiv funksjon med aldersrelevante målinger, og overvåket langsiktig sikkerhet hos pasienter som responderte på sapropterin. Pasienter med eksisterende neurokognitiv svekkelse (IQ  $< 80$ ) var utelukket fra studien. 93 pasienter ble innrullert i del 1, og 65 pasienter ble innrullert i del 2. Av disse fullførte 49 (75 %) pasienter studien, og 27 (42 %) pasienter leverte fullskala IQ (FSIQ)-data ved år 7.

Gjennomsnittsindeksene for diettkontroll ble opprettholdt mellom 133 mikromol/l og 375 mikromol/l fenylalanin i blodet for alle aldersgrupper på alle tidspunkter. Ved baseline var gjennomsnittlig Bayley-III-skår (102, SD=9,1, n=27), WPPSI-III-skår (101, SD=11, n=34) og WISC-IV-skår (113, SD=9,8, n=4) innenfor gjennomsnittsområdet for den normative populasjonen.

Blant 62 pasienter med minst to FSIQ-vurderinger var 95 % nedre grense konfidensintervall for gjennomsnittsendringen over en gjennomsnittlig 2-årsperiode -1,6 poeng, innenfor den klinisk forventede variasjonen på  $\pm 5$  poeng. Ingen ytterligere bivirkninger ble identifisert ved langtidsbruk av sapropterin hos barn som var under 7 år.

Begrensede studier er blitt utført på barn under 4 år med BH4-mangel med bruk av en annen formulering av det samme virkestoffet (sapropterin) eller et uregistrert preparat med BH4.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Sapropterin absorberes etter oral administrasjon av en oppløst tablett, og den maksimale blodkonsentrasjonen ( $C_{max}$ ) oppnås 3–4 timer etter dosering ved faste. Hastigheten og omfanget av sapropterinabsorpsjonen påvirkes av kosten. Sapropterinabsorpsjonen er høyere etter et fett- og kaloririkt måltid sammenlignet med etter faste, og resulterer i en gjennomsnittlig høyere blodkonsentrasjon på 40–85 % som oppnås 4–5 timer etter administrasjon.

Absolutt biotilgjengelighet eller biotilgjengelighet for mennesker etter oral administrasjon er ikke kjent.

### Distribusjon

I prekliniske studier ble sapropterin primært distribuert til nyrene, binyrene og leveren, bestemt av verdier på total og redusert bioterinkonsentrasjon. Hos rotter var radioaktivitet funnet i fosteret etter administrasjon av intravenøs radiomerket sapropterin. Utskillelse av total bioterin i morsmelk ble påvist hos rotter etter intravenøs administrasjon. Det ble ikke påvist økning i total bioterinkonsentrasjon verken hos foster eller i morsmelk hos rotter etter oral administrasjon av 10 mg/kg sapropterindihydroklorid.

### Biotransformasjon



Sapropterindihydroklorid metaboliseres primært i leveren til dihydrobiopterin og biopterin. Siden sapropterindihydroklorid er en syntetisk versjon av det naturlig forekommende 6R-BH<sub>4</sub>, er det rimelig å forvente at det metaboliseres likt, inkludert regenerasjon av 6R-BH<sub>4</sub>.

### Eliminasjon

Hos rotter elimineres sapropterindihydroklorid hovedsakelig via urinen etter intravenøs administrasjon. Etter oral administrasjon elimineres det hovedsakelig gjennom feces, og en liten del elimineres via urinen.

### Populasjonsfarmakokinetikk

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av sapropterin som omfattet pasienter fra fødsel til 49 års alder viste at kroppsvekten er den eneste kovariansen som har en betydelig effekt på clearance eller distribusjonsvolum.

### Legemiddelinteraksjon

#### In vitro-studier

Sapropterin hemmet ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5 og induserte heller ikke CYP1A2, 2B6 eller 3A4/5 *in vitro*.

Basert på en *in vitro*-studie er det potensial for at sapropterindihydroklorid kan hemme p-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP) i tarmen ved terapeutiske doser. En høyere intestinal konsentrasjon av sapropterin er nødvendig for å hemme BCRP enn for P-gp, da hemmende potens i tarmen for BCRP (IC<sub>50</sub>=267 µM) er lavere enn for P-gp (IC<sub>50</sub>=158 µM).

#### In vivo-studier

Hos friske personer hadde administrering av én enkelt dose av sapropterin ved maksimal terapeutisk dose på 20 mg/kg ingen effekt på farmakokinetikken til én enkelt dose av digoksin (P-gp-substrat) administrert samtidig. Basert på *in vitro*- og *in vivo*-resultatene er det usannsynlig at samtidig administrasjon av sapropterin vil øke systemisk eksponering for legemidler som er substrater for BCRP.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi (CNS, respirasjon, kardiovaskulær, urogenital) og reproduksjonstoksicitet.

Det ble observert økt forekomst av forandringer i renal mikroskopisk morfologi (basofili i samletubuli) hos rotter etter kronisk oral administrasjon med sapropterindihydroklorid ved eksponering ved eller litt over den høyest anbefalte dosen for mennesker.

Sapropterin viste seg å være svakt mutagent i bakterieceller, og en økning i kromosomavvik ble påvist i lunge- og ovarieceller hos kinesiske hamstre. Det er likevel ikke vist at sapropterin er gentoksisk i *in vitro* tester med humane lymfocytter eller i *in vivo* mikronucleus tester på mus.

Ingen tumoraktig aktivitet ble observert i en oral karsinogenitetsstudie hos mus som fikk doser opp til 250 mg/kg/dag (12,5 til 50 ganger den humane terapeutiske dosen).

Brekninger er observert i både sikkerhetsfarmakologi- og gjentatte dose toksisitetstudier. Brekninger antas å være relatert til pH i løsningen som inneholder sapropterin.

Det er ikke funnet klare bevis for teratogen aktivitet hos rotter og kaniner ved doser på ca. 3 til 10

ganger mer enn maksimalt anbefalt dose til mennesker, basert på kroppsoverflateareal.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpesoffer**

Mannitol (E421)  
Kaliumsitrat (E332)  
Sukralose (E955)  
Askorbinsyre (E300)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle betingelser for oppbevaring.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Polyetylenteraftalat, aluminum, polyetylenlaminert dosepose, varmekselet på fire sider. En indre riveklaff i hjørnet på doseposen gjør det enklere å åpne doseposen.

Hver eske inneholder 30 doseposer.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

#### Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### Håndtering

Når Sapropterin Dipharma pulverer løst opp i vann, har oppløsningen et klart, fargeløst til gul farget utseende. For bruksanvisning, se pkt. 4.2.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 16/02/2022

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

Det trykte pakningsvedlegget til legemidlet skal inneholde navn og adresse til produsenten som er ansvarlig for utgivelsen av det aktuelle partiet.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**ESKE OG FLASKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sapropterin Dipharma 100 mg oppløselig tablett

sapropterin dihydrochloride

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 100 mg sapropterindihydroklorid tilsvarende 77 mg sapropterin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

oppløselig tablett

30 oppløselige tabletter

120 oppløselige tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk, etter oppløsning.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV**



**UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERIN**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

[Kun pappeske]  
Sapropterin Dipharma 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

[Kun pappeske]  
Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

[Kun pappeske]  
PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE 100 mg pulver til mikstur, oppløsning**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sapropterin Dipharma 100 mg pulver til mikstur, oppløsning

sapropterin dihydrochloride

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver dosepose inneholder 100 mg sapropterindihydroklorid tilsvarende 77 mg sapropterin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Dette legemidlet inneholder også kalium. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

pulver til mikstur, oppløsning

30 doseposer

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk, etter oppløsning.

Doseposer til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV**

**UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/21/1620/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERIN**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sapropterin Dipharma 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJ**

**DOSEPOSE 100 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Sapropterin Dipharma 100 mg pulver til mikstur, oppløsning

sapropterin dihydrochloride

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Oral bruk

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE 500 mg pulver til mikstur, oppløsning**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sapropterin Dipharma 500 mg pulver til mikstur, oppløsning

sapropterin dihydrochloride

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver dosepose inneholder 500 mg sapropterindihydroklorid tilsvarende 384 mg sapropterin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Dette legemidlet inneholder også kalium. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

pulver til mikstur, oppløsning

30 doseposer

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk, etter oppløsning.

Doseposer til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV**

**UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/21/1620/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERIN**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sapropterin Dipharma 500 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**KRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJE**

**DOSEPOSE 500 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Sapropterin Dipharma 500 mg pulver til mikstur, oppløsning

sapropterin dihydrochloride

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Oral bruk

Les pakningsvedlegg før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Sapropterin Dipharma 100 mg oppløselige tabletter** sapropterindihydroklorid (sapropterin dihydrochloride)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Sapropterin Dipharma er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Sapropterin Dipharma
3. Hvordan du bruker Sapropterin Dipharma
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sapropterin Dipharma
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Sapropterin Dipharma er og hva det brukes mot**

Sapropterin Dipharma inneholder virkestoffet sapropterin som er en kopi (laget syntetisk) av en av kroppens egne substanser som kalles tetrahydrobiopterin (BH4). Kroppen trenger BH4 for å bruke en aminosyre som kalles fenylalanin til å bygge en annen aminosyre som kalles tyrosin.

Sapropterin Dipharma brukes for å behandle hyperfenylalaninemi (HPA) eller fenylketonuri (PKU) hos pasienter i alle aldre. HPA og PKU skyldes unormalt høyt fenylalaninnivå i blodet, noe som kan være skadelig. Sapropterin Dipharma reduserer fenylalaninnivået i blodet hos noen pasienter som responderer på BH4, og kan hjelpe til med å øke mengden av fenylalanin som kan inkluderes i maten.

Dette legemidlet brukes også til å behandle en arvelig sykdom kalt BH4-mangel hos pasienter i alle aldre, der kroppen ikke kan produsere nok BH4. På grunn av svært lavt BH4-nivå, blir ikke fenylalanin brukt riktig og fenylalaninnivået kan øke og gi skadelige effekter. Ved å erstatte BH4 som kroppen ikke klarer å produsere, reduserer Sapropterin Dipharma det skadelige overskuddet av fenylalanin i blodet og øker toleransen for fenylalanin i maten.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Sapropterin Dipharma**

##### **Bruk ikke Sapropterin Dipharma**

- Dersom du er allergisk overfor sapropterin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Sapropterin Dipharma, spesielt:

- dersom du er 65 år eller eldre
- dersom du har nyre- eller leverproblemer
- dersom du er syk. Konsultasjon hos en lege er anbefalt ved sykdom, da fenylalaninnivået i blodet kan øke
- dersom du er predisponert (har anlegg) for kramper

Når du behandles med Sapropterin Dipharma vil legen din ta en blodprøve for å kontrollere fenylalanin- og tyrosininnholdet i blodet ditt, og kan ved behov bestemme om dosen med Sapropterin Dipharma eller dietten bør justeres.

Du må fortsette på dietten din som anbefalt av legen. Du må ikke endre dietten uten først å ha vært i kontakt med legen din. Du kan utvikle alvorlige nevrologiske problemer selv om du tar Sapropterin Dipharma, dersom fenylalaninnivået i blodet ditt ikke er under kontroll. Legen din bør fortsette å overvåke fenylalaninnivået i blodet ditt ofte under behandlingen med Sapropterin Dipharma, **for å sørge for at fenylalaninnivået i blodet ditt ikke er for høyt eller for lavt.**

### **Andre legemidler og Sapropterin Dipharma**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Du skal spesielt rådføre deg med legen din dersom du bruker:

- levodopa (brukes i behandling av Parkinsons sykdom)
- legemidler for behandling av kreft (f.eks. metotreksat)
- legemidler for behandling av bakterielle infeksjoner (f.eks. trimetoprim)
- legemidler som kan forårsake utvidelse av blodkar (som glyceryl trinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin, minoksidil).

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du er gravid vil legen din fortelle deg hvordan du kan kontrollere nivået av fenylalanin tilstrekkelig. Hvis dette ikke kontrolleres nøye før eller når du blir gravid, kan det være skadelig for deg og barnet ditt. Legen din vil før og under graviditet vurdere anbefalingene for restriksjoner rundt inntak av fenylalanin gjennom kosten.

Hvis den strenge dietten ikke reduserer mengden av fenylalanin i blodet ditt tilstrekkelig, vil legen vurdere om du må bruke dette legemidlet.

Du skal ikke bruke dette legemidlet hvis du ammer.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke forventet at Sapropterin Dipharma kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **Sapropterin Dipharma inneholder natrium**

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Sapropterin Dipharma**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

### **Dosering ved PKU**

Den anbefalte startdosen med Sapropterin Dipharma hos pasienter med PKU er 10 mg per kg kroppsvekt. Ta Sapropterin Dipharma som én enkelt daglig dose sammen med et måltid for å øke absorpsjonen, og til samme tid hver dag, helst om morgenen. Legen din kan justere dosen din, vanligvis mellom 5 og 20 mg per kg kroppsvekt per dag, avhengig av tilstanden din.

### **Dosering ved BH4-mangel**

Den anbefalte startdosen med Sapropterin Dipharma hos pasienter med BH4-mangel er 2 til 5 mg per kg kroppsvekt. Ta Sapropterin Dipharma sammen med et måltid for å øke absorpsjonen. Fordel den totale daglige dosen inn i 2 eller 3 doser i løpet av dagen. Legen din kan justere dosen din opp til 20 mg per kg kroppsvekt per dag, avhengig av tilstanden din.

Tabellen nedenfor viser et eksempel på hvordan riktig dose beregnes

Kroppsvekt (kg)	Antall 100 mg tabletter (dose 10 mg/kg)	Antall 100 mg tabletter (dose 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

#### Administrasjonsmåte

PKU-pasienter skal ta den totale daglige dosen én gang per dag, på samme tid hver dag, helst om morgenen.

Pasienter med BH4-mangel skal fordele den totale daglige dosen på 2 eller 3 doser i løpet av dagen.

#### *Bruk hos alle pasienter*

Legg antallet forskrevne tabletter i et glass eller i et målebeger med vann, slik som det er nøyaktig beskrevet nedenfor og rør til de løses opp.

Det kan ta noen få minutter før tablettene er oppløst. For å få tablettene til å løses opp raskere, kan du knuse dem. Små partikler kan være synlige i oppløsningen, men de vil ikke påvirke effekten av legemidlet. Drikk den oppløste tilbedningen av Sapropterin Dipharma sammen med et måltid innen 15 til 20 minutter etter tilberedning.

#### *Bruk hos pasienter med kroppsvekt over 20 kg*

Legg tablettene i et glass eller i et målebeger (120 til 240 ml) med vann og rør til de løses opp.

#### *Bruk hos barn med kroppsvekt opp til 20 kg*

Dosen er basert på kroppsvekt. Den vil endres ettersom barnet ditt vokser. Legen din vil informere deg om:

- antallet tabletter med Sapropterin Dipharma som trengs for én dose
- hvilken mengde med vann som trengs for å blande én dose med Sapropterin Dipharma
- hvilken mengde med oppløsning du må gi barnet for å få den forskrevne dosen Barnet ditt skal drikke oppløsningen sammen med et måltid.

Gi barnet ditt den forskrevne mengden med oppløsning innen 15 til 20 minutter etter det er oppløst.

Hvis du ikke får gitt barnet dosen i løpet av 15 til 20 minutter etter at tablettene er oppløst, må du klargjøre en ny oppløsning ettersom den ubrukte oppløsningen ikke skal brukes hvis det har gått mer enn 20 minutter.

#### *Utstyr som trengs for å klargjøre og gi barnet en dose med Sapropterin Dipharma*

- det antallet tabletter med Sapropterin Dipharma som trengs til én dose
- et målebeger med doseringsmerker for 20, 40, 60 og 80 ml
- et glass eller et målebeger
- liten skje eller rent redskap å røre med
- oralsprøyte (inndelt i graderinger på 1 ml) (10 ml sprøyte for administrering av mengder mindre enn eller lik 10 ml eller 20 ml sprøyte for administrering av mengder større enn 10 ml)

Be legen din om å få et målebeger for oppløsning av tablettene og en oralsprøyte på 10 ml eller 20 ml hvis du ikke har dette utstyret.

#### *Trinn for klargjøring og inntak av dosen:*

- Legg antallet forskrevne tabletter i målebegeret. Hell den mengden med vann i målebegeret som

legen din har fortalt deg (f.eks. ba legen din deg om å bruke 20 ml for å løse opp én tablett med Sapropterin Dipharma). Kontroller at miksturen tilsvarer den mengden legen din har bedt deg bruke. Rør med en liten skje eller et rent redskap til tablettene er løst opp.

- Hvis legen din ba deg om bare å administrere en del av oppløsningen, stikk tuppen av oralsprøyten ned i målebegeret. Trekk stempelet langsomt tilbake for å trekke opp den mengden legen din har fortalt deg.
- Overfør oppløsningen ved å skyve stempelet langsomt inn til all oppløsningen i oralsprøyten er overført til et glass eller et målebeger for administrering (f.eks. hvis legen din ba deg løse opp to tabletter med Sapropterin Dipharma i 40 ml vann og administrere 30 ml til barnet ditt, må du bruke oralsprøyten på 20 ml to ganger for å trekke opp 30 ml (f.eks. 20 ml + 10 ml) oppløsning og overføre det til et glass eller et målebeger for administrering). Bruk en 10 ml oralsprøyte for administrering av mengder på mindre enn eller lik 10 ml eller en 20 ml oralsprøyte for administrering av mengder større enn 10 ml.
- Dersom barnet ditt er for lite til å drikke fra et glass eller et målebeger kan du administrere oppløsningen ved bruk av oralsprøyten. Trekk opp den forskrevne mengden fra oppløsningen som er klargjort i målebegeret og plasser oralsprøytenes tupp i barnets munn. Pek oralsprøytenes tupp mot et av kinnene. Skyv stempelet langsomt inn, en liten mengde av gangen, til all oppløsningen i oralsprøyten er brukt opp.
- Kast resten av oppløsningen. Fjern stempelet fra oralsprøytenes sylinder. Vask begge delene av oralsprøyten og målebegeret med varmt vann og la det lufttørke. Når oralsprøyten er tørr, skyves stempelet tilbake i sylindren. Oppbevar oralsprøyten og målebegeret til neste gangs bruk.

#### **Dersom du tar for mye av Sapropterin Dipharma**

Dersom du tar mer Sapropterin Dipharma enn forskrevet kan du oppleve bivirkninger som hodepine og svimmelhet. Kontakt lege eller apotek umiddelbart dersom du tar mer Sapropterin Dipharma enn forskrevet.

#### **Dersom du har glemt å ta Sapropterin Dipharma**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta den neste dosen ved vanlig tidspunkt.

#### **Dersom du avbryter behandling med Sapropterin Dipharma**

Ikke slutt å bruke Sapropterin Dipharma uten først å ha rådført deg med legen din, da fenylalaninnivået i blodet ditt kan øke.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det er rapportert enkelte tilfeller av allergiske reaksjoner (slik som hudutslett og alvorlige reaksjoner). Hyppigheten er ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås fra de tilgjengelige dataene).

Hvis du har røde, kløende, hovne områder (elveblest), rennende nese, rask eller ujevn puls, hevelse i tungen og halsen din, nysing, pipende pust, alvorlige pustevansker eller svimmelhet kan du ha en alvorlig allergisk reaksjon på legemidlet. Hvis du merker disse tegnene skal du kontakte legen din umiddelbart.

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

Hodepine og rennende nese.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 10 personer)

Sår hals, tett nese, hoste, diaré, oppkast, magesmerter, for lavt fenylalaninnivå på blodprøver, fordøyelsesbesvær og sykdomsfølelse (kvalme) (se avsnitt 2: “Advarsler og forsiktighetsregler”).

Bivirkninger ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)  
Gastritt (betennelse i magesekkenes slimhinne), øsofagitt (betennelse i spiserørets slimhinne).

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Sapropterin Dipharma**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter ”EXP”.  
Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle betingelser for temperaturoppbevaring.  
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Sapropterin Dipharma**

- Virkestoff er sapropterindihydroklorid. Hver tablett inneholder 100 mg sapropterindihydroklorid (tilsvarende 77 mg sapropterin).
- Andre innholdsstoffer er mannitol (E421), krysspovidon type A, copovidon K 28, askorbinsyre (E300), natriumstearyl fumarat, riboflavin (E101), vannfri kolloidal silika (E551). Se avsnitt 2. “Sapropterin Dipharma inneholder natrium”.

### **Hvordan Sapropterin Dipharma ser ut og innholdet i pakningen**

Sapropterin Dipharma 100 mg oppløselige tabletter er hvite til off-white, ca. 10 mm x 3,65 mm, rund tablett preget med “11” på den ene siden og delestrek på den andre siden.  
Tabletten har delestrek, men skal ikke deles.

De er tilgjengelig i flasker med barnesikring med skrukorker som inneholder tørkemiddel (silika).  
Pakker på 30 og 120 oppløselige tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

eller

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Sapropterin Dipharma 100 mg pulver til mikstur, oppløsning Sapropterin Dipharma 500 mg pulver til mikstur, oppløsning sapropterindihydroklorid (sapropterin dihydrochloride)**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Sapropterin Dipharma er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Sapropterin Dipharma
3. Hvordan du bruker Sapropterin Dipharma
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sapropterin Dipharma
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Sapropterin Dipharma er og hva det brukes mot**

Sapropterin Dipharma inneholder virkestoffet sapropterin som er en kopi (laget syntetisk) av en av kroppens egne substanser som kalles tetrahydrobiopterin (BH4). Kroppen trenger BH4 for å bruke en aminosyre som kalles fenylalanin til å bygge en annen aminosyre som kalles tyrosin.

Sapropterin Dipharma brukes for å behandle hyperfenylalaninemi (HPA) eller fenylketonuri (PKU) hos pasienter i alle aldre. HPA og PKU skyldes unormalt høyt fenylalaninnivå i blodet, noe som kan være skadelig. Sapropterin Dipharma reduserer fenylalaninnivået i blodet hos noen pasienter som responderer på BH4, og kan hjelpe til med å øke mengden av fenylalanin som kan inkluderes i maten.

Dette legemidlet brukes også til å behandle en arvelig sykdom kalt BH4-mangel hos pasienter i alle aldre, der kroppen ikke kan produsere nok BH4. På grunn av svært lavt BH4-nivå, blir ikke fenylalanin brukt riktig og fenylalaninnivået kan øke og gi skadelige effekter. Ved å erstatte BH4 som kroppen ikke klarer å produsere, reduserer Sapropterin Dipharma det skadelige overskuddet av fenylalanin i blodet og øker toleransen for fenylalanin i maten.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Sapropterin Dipharma**

##### **Bruk ikke Sapropterin Dipharma**

- dersom du er allergisk overfor sapropterin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Sapropterin Dipharma, spesielt:

- dersom du er 65 år eller eldre
- dersom du har nyre- eller leverproblemer
- dersom du er syk. Konsultasjon hos en lege er anbefalt ved sykdom, da fenylalaninnivået i blodet kan øke

- dersom du er predisponert (har anlegg) for kramper

Når du behandles med Sapropterin Dipharma vil legen din ta en blodprøve for å kontrollere fenylalanin- og tyrosininnholdet i blodet ditt, og kan ved behov bestemme om dosen med Sapropterin Dipharma eller dietten bør justeres.

Du må fortsette på dietten din som anbefalt av legen. Du må ikke endre dietten uten først å ha vært i kontakt med legen din. Du kan utvikle alvorlige nevrologiske problemer selv om du tar Sapropterin Dipharma, dersom fenylalaninnivået i blodet ditt ikke er under kontroll. Legen din bør fortsette å overvåke fenylalaninnivået i blodet ditt ofte under behandlingen med Sapropterin Dipharma, **for å sørge for at fenylalaninnivået i blodet ditt ikke er for høyt eller for lavt.**

### **Andre legemidler og Sapropterin Dipharma**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Du skal spesielt rådføre deg med legen din dersom du bruker:

- levodopa (brukes i behandling av Parkinsons sykdom)
- legemidler for behandling av kreft (f.eks. metotreksat)
- legemidler for behandling av bakterielle infeksjoner (f.eks. trimetoprim)
- legemidler som kan forårsake utvidelse av blodkar (som glyceryl trinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin, minoksidil).

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du er gravid vil legen din fortelle deg hvordan du kan kontrollere nivået av fenylalanin tilstrekkelig. Hvis dette ikke kontrolleres nøye før eller når du blir gravid, kan det være skadelig for deg og barnet ditt. Legen din vil før og under graviditet vurdere anbefalingene for restriksjoner rundt inntak av fenylalanin gjennom kosten.

Hvis den strenge dietten ikke reduserer mengden av fenylalanin i blodet ditt tilstrekkelig, vil legen vurdere om du må bruke dette legemidlet.

Du skal ikke bruke dette legemidlet hvis du ammer.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke forventet at Sapropterin Dipharma kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **Sapropterin Dipharma inneholder kalium**

#### *Sapropterin Dipharma 100 mg pulver til mikstur*

Dette legemidlet inneholder 0,3 mmol (11,7 mg) kalium per pose. Dette må tas med i beregningen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter på kontrollert kaliumdiett.

#### *Sapropterin Dipharma 500 mg pulver til mikstur*

Dette legemidlet inneholder 1,6 mmol (62,6 mg) kalium per pose. Dette må tas med i beregningen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter på en kontrollert kaliumdiett.

## **3. Hvordan du bruker Sapropterin Dipharma**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Sapropterin Dipharma 500 mg er kun til bruk hos pasienter med en kroppsvekt over 25 kg.

### **Dosering ved PKU**

Den anbefalte startdosen med Sapropterin Dipharma hos pasienter med PKU er 10 mg per kg kroppsvekt. Ta Sapropterin Dipharma som én enkelt daglig dose sammen med et måltid for å øke



absorpsjonen, og til samme tid hver dag, helst om morgenen. Legen din kan justere dosen din, vanligvis mellom 5 og 20 mg per kg kroppsvekt per dag, avhengig av tilstanden din.

### Dosering ved BH4-mangel

Den anbefalte startdosen med Sapropterin Dipharma hos pasienter med BH4-mangel er 2 til 5 mg per kg kroppsvekt. Ta Sapropterin Dipharma sammen med et måltid for å øke absorpsjonen. Fordel den totale daglige dosen inn i 2 eller 3 doser i løpet av dagen. Legen din kan justere dosen din opp til 20 mg per kg kroppsvekt per dag, avhengig av tilstanden din.

Tabellen nedenfor viser et eksempel på hvordan riktig dose beregnes

Kroppsvekt (kg)	Antall 100 mg doseposer (dose 10 mg/kg)	Antall 100 mg doseposer (dose 20 mg/kg)	Antall 500 mg doseposer (dose 10 mg/kg)	Antall 500 mg doseposer (dose 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

### Administrasjonsmåte

PKU-pasienter skal ta den totale daglige dosen én gang per dag, på samme tid hver dag, helst om morgenen.

Pasienter med BH4-mangel skal fordele den totale daglige dosen på 2 eller 3 doser i løpet av dagen.

#### Bruk hos pasienter med kroppsvekt over 20 kg

Sørg for at du vet hvilken dose av Sapropterin Dipharma -pulver legen har forskrevet.

#### *Sapropterin Dipharma 100 mg pulver til mikstur*

Ved høyere doser kan legen foreskrive Sapropterin Dipharma 500 mg pulver til den orale oppløsningen.

#### *Sapropterin Dipharma 500 mg pulver til mikstur*

For den nøyaktige dosen kan legen også foreskrive Sapropterin Dipharma 100 mg pulver til oppløsning.

Sørg for å vite om du skal bruke Sapropterin Dipharma 100 mg eller 500 mg pulver til den orale oppløsningen eller begge legemidlene for å klargjøre dosen.

Vent med åpne doseposen(e) til du er klar til å bruke dem.

#### *Klargjøre doseposen(e)*

- Åpne dosepose(e) med Sapropterin Dipharma -pulver til mikstur, oppløsning, ved å brette og rive, eller kutt den stiplede streken i øvre delen av doseposen.
- Tøm innholdet fra doseposen(e) i 120 ml til 240 ml vann. Når Sapropterin Dipharma-pulveret er oppløst i vann, skal oppløsningen være klar, fargeløs til gul.

#### *Ta legemidlet*

- Drikk oppløsningen innen 30 minutter.

#### Bruk hos barn med kroppsvekt opp til 20 kg

Kun 100 mg doseposer må brukes til å klargjøre Sapropterin Dipharma for barn med kroppsvekt opp til 20 kg.

Dosen er basert på kroppsvekt. Den vil endres ettersom barnet ditt vokser. Legen din vil informere deg om:

- antallet 100 mg doseposer med Sapropterin Dipharma som trengs for én dose
- hvilken mengde med vann som trengs for å blande én dose med Sapropterin Dipharma
- hvilken mengde med oppløsning du må gi barnet for å få den forskrevne dosen.

Barnet ditt skal drikke oppløsningen sammen med et måltid.

Gi barnet ditt den forskrevne mengden med oppløsning innen 30 minutter etter at pulveret er oppløst. Hvis du ikke får gitt barnet dosen i løpet av 30 minutter etter at pulveret er oppløst, må du klargjøre en ny oppløsning ettersom den ubrukte oppløsningen ikke skal brukes hvis det har gått mer enn 30 minutter.

*Utstyr som trengs for å klargjøre og gi barnet en dose med Sapropterin Dipharma*

- det antallet 100 mg doseposer med Sapropterin Dipharma som trengs til én dose
- et målebeger med doseringsmerker for 20, 40, 60 og 80 ml
- et glass eller et målebeger
- liten skje eller rent redskap å røre med
- oralsprøyte (inndelt i graderinger på 1 ml) (10 ml sprøyte for administrering av mengder mindre enn eller lik 10 ml eller 20 ml sprøyte for administrering av mengder større enn 10 ml)

Be legen din om å få et målebeger for oppløsningen og en oralsprøyte på 10 ml eller 20 ml hvis du ikke har dette utstyret.

*Trinn for klargjøring og inntak av dosen:*

- Legg antallet forskrevne Sapropterin Dipharma 100 mg doseposer i målebegeret. Hell den mengden med vann i målebegeret som legen din har fortalt deg (f.eks. ba legen din deg om å bruke 20 ml for å løse opp én dosepose med Sapropterin Dipharma). Kontroller at miksturen tilsvarer den mengden legen din har bedt deg bruke. Rør med en liten skje eller et rent redskap til pulveret er løst opp. Når pulveret er løst opp i vann, skal løsningen være klar, fargeløs til gul.
- Hvis legen din ba deg om bare å administrere en del av oppløsningen, stikk tuppen av oralsprøyten ned i målebegeret. Trekk stempelet langsomt tilbake for å trekke opp den mengden legen din har fortalt deg.
- Overfør oppløsningen ved å skyve stempelet langsomt inn til all oppløsningen i oralsprøyten er overført til et glass eller et målebeger for administrering (f.eks. hvis legen din ba deg løse opp to 100 mg doseposer med Sapropterin Dipharma i 40 ml vann og administrere 30 ml til barnet ditt, må du bruke oralsprøyten på 20 ml to ganger for å trekke opp 30 ml (f.eks. 20 ml + 10 ml) oppløsning og overføre det til et glass eller et målebeger for administrering). Bruk en 10 ml oralsprøyte for administrering av mengder på mindre enn eller lik 10 ml eller en 20 ml oralsprøyte for administrering av mengder større enn 10 ml.
- Dersom barnet ditt er for lite til å drikke fra et glass eller et målebeger kan du administrere oppløsningen ved bruk av oralsprøyten. Trekk opp den forskrevne mengden fra oppløsningen som er klargjort i målebegeret og plasser oralsprøytenes tupp i barnets munn. Pek oralsprøytenes tupp mot et av kinnene. Skyv stempelet langsomt inn, en liten mengde av gangen, til all oppløsningen i oralsprøyten er brukt opp.
- Kast resten av oppløsningen. Fjern stempelet fra oralsprøytenes sylinder. Vask begge delene av oralsprøyten og målebegeret med varmt vann og la det lufttørke. Når oralsprøyten er tørr, skyves stempelet tilbake i sylindren. Oppbevar oralsprøyten og målebegeret til neste gangs bruk.

### **Dersom du tar for mye av Sapropterin Dipharma**

Dersom du tar mer Sapropterin Dipharma enn forskrevet kan du oppleve bivirkninger som hodepine og svimmelhet. Kontakt lege eller apotek umiddelbart dersom du tar mer Sapropterin Dipharma enn forskrevet.

### **Dersom du har glemt å ta Sapropterin Dipharma**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta den neste dosen ved vanlig tidspunkt.

## **Dersom du avbryter behandling med Sapropterin Dipharma**

Ikke slutt å bruke Sapropterin Dipharma uten først å ha rådført deg med legen din, da fenylalaninnivået i blodet ditt kan øke.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det er rapportert enkelte tilfeller av allergiske reaksjoner (slik som hudutslett og alvorlige reaksjoner). Hyppigheten er ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås fra de tilgjengelige dataene).

Hvis du har røde, kløende, hovne områder (elveblest), rennende nese, rask eller ujevn puls, hevelse i tungen og halsen din, nysing, pipende pust, alvorlige pustevansker eller svimmelhet kan du ha en alvorlig allergisk reaksjon på legemidlet. Hvis du merker disse tegnene, skal du kontakte legen din umiddelbart.

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)  
Hodepine og rennende nese.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 10 personer)  
Sår hals, tett nese, hoste, diaré, oppkast, magesmerter, for lavt fenylalaninnivå på blodprøver, fordøyelsesbesvær og sykdomsfølelse (kvalme) (se avsnitt 2: "Advarsler og forsiktighetsregler").

Bivirkninger ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)  
Gastritt (betennelse i magesekkens slimhinne), øsofagitt (betennelse i spiserørets slimhinne).

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Sapropterin Dipharma**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på doseposen og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Sapropterin Dipharma**

- Virkestoff er sapropterindihydroklorid.  
*Sapropterin Dipharma 100 mg*: Hver dosepose inneholder 100 mg sapropterindihydroklorid (tilsvarende 77 mg sapropterin).

*Sapropterin Dipharma 500 mg*: Hver pose inneholder 500 mg sapropterindihydroklorid tilsvarende 384 mg sapropterin.

- Andre innholdsstoffer er mannitol (E421), kaliumsitrat (E332), sukralose (E955), askorbinsyre (E300). Se avsnitt 2. "Sapropterin Dipharma inneholder kalium".

### **Hvordan Sapropterin Dipharma ser ut og innholdet i pakningen**

Pulveret til miksturen er et hvitt til gulaktig pulver, fylt i poser som inneholder 100 mg eller 500 mg sapropterindihydroklorid.

Pakker med 30 doseposer.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

eller

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

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.