

 19. april 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sapropterin "Stada", opløselige tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33137

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sapropterin "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Opløselige tabletter

Offwhite til lysegul rund 10 mm opløselig tablet med ”C” påtrykt den ene flade.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

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

**4.2 Dosering og administration**

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

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

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

Dosering

*PKU*

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

*BH4-mangel*

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

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

*Dosisjustering*

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

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

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

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

*Bestemmelse af respons*

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

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

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

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

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

*Særlig population*

*Ældre*

Sapropterin "Stada"s sikkerhed og virkning hos patienter over 65 år er ikke klarlagt.

Der bør udvises forsigtighed ved ordination til ældre patienter.

*Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion*

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

*Pædiatrisk population*

Doseringen er den samme for voksne, børn og unge.

Administration

Sapropterin "Stada" tabletterne bør indtages i forbindelse med et måltid for at øge absorptionen.

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

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

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

*Patienter med en kropsvægt over 20 kg*

Det foreskrevne antal tabletter hældes i et glas eller i en kop med 120 til 240 ml vand og omrøres, til de er opløst.

*Børn med en kropsvægt på op til 20 kg*

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

Afhængigt af dosis (i mg/kg/dag) skal det passende antal tabletter opløses i et volumen af vand som angivet i tabel 1-4, hvor volumenet af opløsningen, der skal administreres, beregnes i henhold til den ordinerede samlede daglige dosis. Det ordinerede antal tabletter for en dosis på 2, 5, 10 og 20 mg/kg/dag skal placeres i et bæger (med målemarkeringer ved 20, 40, 60 og 80 ml) sammen med vandmængden, der er angivet i tabel 1-4, og omrøres, indtil de er opløst.

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

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

| **Vægt (kg)** | **Samlet dosis (mg/dag)** | **Antal tabletter, der skal opløses (kun 100 mg styrken)** | **Volumen af opløsningen (ml)** | **Volumen af opløsningen, der skal administreres (ml)\*** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 2 | 4 | 1 | 80 | 3 |
| 3 | 6 | 1 | 80 | 5 |
| 4 | 8 | 1 | 80 | 6 |
| 5 | 10 | 1 | 80 | 8 |
| 6 | 12 | 1 | 80 | 10 |
| 7 | 14 | 1 | 80 | 11 |
| 8 | 16 | 1 | 80 | 13 |
| 9 | 18 | 1 | 80 | 14 |
| 10 | 20 | 1 | 80 | 16 |
| 11 | 22 | 1 | 80 | 18 |
| 12 | 24 | 1 | 80 | 19 |
| 13 | 26 | 1 | 80 | 21 |
| 14 | 28 | 1 | 80 | 22 |
| 15 | 30 | 1 | 80 | 24 |
| 16 | 32 | 1 | 80 | 26 |
| 17 | 34 | 1 | 80 | 27 |
| 18 | 36 | 1 | 80 | 29 |
| 19 | 38 | 1 | 80 | 30 |
| 20 | 40 | 1 | 80 | 32 |

\*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 20 minutter til tabletopløsning.

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

| **Vægt (kg)** | **Samlet dosis (mg/dag)** | **Antal tabletter, der skal opløses (kun 100 mg styrken)** | **Volumen af opløsningen (ml)** | **Volumen af opløsningen, der skal administreres (ml)\*** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 2 | 10 | 1 | 40 | 4 |
| 3 | 15 | 1 | 40 | 6 |
| 4 | 20 | 1 | 40 | 8 |
| 5 | 25 | 1 | 40 | 10 |
| 6 | 30 | 1 | 40 | 12 |
| 7 | 35 | 1 | 40 | 14 |
| 8 | 40 | 1 | 40 | 16 |
| 9 | 45 | 1 | 40 | 18 |
| 10 | 50 | 1 | 40 | 20 |
| 11 | 55 | 1 | 40 | 22 |
| 12 | 60 | 1 | 40 | 24 |
| 13 | 65 | 1 | 40 | 26 |
| 14 | 70 | 1 | 40 | 28 |
| 15 | 75 | 1 | 40 | 30 |
| 16 | 80 | 1 | 40 | 32 |
| 17 | 85 | 1 | 40 | 34 |
| 18 | 90 | 1 | 40 | 36 |
| 19 | 95 | 1 | 40 | 38 |
| 20 | 100 | 1 | 40 | 40 |

\*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 20 minutter til tabletopløsning.

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

| **Vægt (kg)** | **Samlede dosis (mg/dag)** | **Antal tabletter, der skal opløses (kun 100 mg styrken)** | **Volumen af opløsningen (ml)** | **Volumen af opløsningen, der skal administreres (ml)\*** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 2 | 20 | 1 | 20 | 4 |
| 3 | 30 | 1 | 20 | 6 |
| 4 | 40 | 1 | 20 | 8 |
| 5 | 50 | 1 | 20 | 10 |
| 6 | 60 | 1 | 20 | 12 |
| 7 | 70 | 1 | 20 | 14 |
| 8 | 80 | 1 | 20 | 16 |
| 9 | 90 | 1 | 20 | 18 |
| 10 | 100 | 1 | 20 | 20 |
| 11 | 110 | 2 | 40 | 22 |
| 12 | 120 | 2 | 40 | 24 |
| 13 | 130 | 2 | 40 | 26 |
| 14 | 140 | 2 | 40 | 28 |
| 15 | 150 | 2 | 40 | 30 |
| 16 | 160 | 2 | 40 | 32 |
| 17 | 170 | 2 | 40 | 34 |
| 18 | 180 | 2 | 40 | 36 |
| 19 | 190 | 2 | 40 | 38 |
| 20 | 200 | 2 | 40 | 40 |

\*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 20 minutter til tabletopløsning.

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

| **Vægt (kg)** | **Samlede dosis (mg/dag)** | **Antal tabletter, der skal opløses (kun 100 mg styrken)** | **Volumen af opløsningen (ml)** | **Volumen af opløsningen, der skal administreres (ml)\*** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 2 | 40 | 1 | 20 | 8 |
| 3 | 60 | 1 | 20 | 12 |
| 4 | 80 | 1 | 20 | 16 |
| 5 | 100 | 1 | 20 | 20 |
| 6 | 120 | 2 | 40 | 24 |
| 7 | 140 | 2 | 40 | 28 |
| 8 | 160 | 2 | 40 | 32 |
| 9 | 180 | 2 | 40 | 36 |
| 10 | 200 | 2 | 40 | 40 |
| 11 | 220 | 3 | 60 | 44 |
| 12 | 240 | 3 | 60 | 48 |
| 13 | 260 | 3 | 60 | 52 |
| 14 | 280 | 3 | 60 | 56 |
| 15 | 300 | 3 | 60 | 60 |
| 16 | 320 | 4 | 80 | 64 |
| 17 | 340 | 4 | 80 | 68 |
| 18 | 360 | 4 | 80 | 72 |
| 19 | 380 | 4 | 80 | 76 |
| 20 | 400 | 4 | 80 | 80 |

\*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 20 minutter til tabletopløsning.

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

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Indtagelse af diæt

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

Lave niveauer af fenylalanin og tyrosin i blodet

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

Helbredsændringer

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

Krampesygdomme

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

Seponering af behandling

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

Natriumindhold

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

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

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

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

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

Tabel over bivirkninger

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

De følgende definitioner gælder for den terminologi over hyppighed, der anvendes herefter:

Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

I hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne listet efter faldende alvorlighed.

Immunsystemet

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

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Hypofenylalaninæmi

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget almindelig: Rinoré

Almindelig: Faryngolaryngealsmerte, nasal kongestion, hoste

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Diarré, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi, kvalme

Ikke kendt: Gastritis, øsofagitis

Pædiatrisk population

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

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

**4.10 Udlevering**

NBS (Kun til sygehuse og efter ordination af speciallæger i pædiatri)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

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

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

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

Klinisk virkning

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

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

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

Pædiatrisk population

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Populationsfarmakokinetik

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

Lægemiddelinteraktioner

*In vitro*-studier

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

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

*In vivo*-studier

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

Sapropterin fandtes svagt mutagent i bakterieceller, og en øget hyppighed af kromosomafvigelser sås i lunge- og ovarieceller fra kinesiske hamstre. Sapropterin er imidlertid hverken vist genotoksisk i in vitro test med humane lymfocytter eller i in vivo mikronukleustest i knoglemarv fra mus.

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

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

Crospovidon

Calciumhydrogenphosphat

Ascorbinsyre (E300)

Riboflavin (E101)

Natriumstearylfumarat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlig forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-beholdere med tørremiddel og polyesterspiral lukket med PP-hætte.

Pakningsstørrelse: 30 og 120 opløselige tabletter

Alu/PVC/Alu/OPA-blistere

Pakningsstørrelse: 30 og 120 opløselige tabletter

Alu/PVC/Alu/OPA endosis-blistere

Pakningsstørrelse: 30×1 og 120×1 opløselige tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Bortskaffelse

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

Håndtering

Patienterne skal informeres om, at de ikke må sluge tørrekapslen i tabletbeholderen. For instruktioner om administration, se pkt. 4.2.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68353

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. april 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-