

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sapropterin STADA 100 mg lösliga tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Löslig tablett

Benvit till ljusgul, rund, löslig, 10 mm tablett med "C"präglat på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

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

Dosering

PKU

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

BH4-brist

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

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

Dosjustering

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

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

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

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

Fastställande av behandlingssvar

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

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

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

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

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

Särskilda patientgrupper

Äldre

Säkerhet och effekt av Sapropterin Stada hos patienter över 65 år har inte fastställts. Försiktighet måste iakttas vid förskrivning till äldre patienter.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Pediatrisk population

Doseringen är densamma för vuxna, barn och ungdomar.

Administreringssätt

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

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

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

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

Patienter med en kroppsvikt över 20 kg

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

Barn med en kroppsvikt upp till 20 kg

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

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

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

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

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal tabletter som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras (ml)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal tabletter som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras (ml)*
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

*Återspeglar volymen för total daglig dos.

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

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

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal tabletter som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

*Återspeglar volymen för total daglig dos.

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

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

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal tabletter som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal tabletter som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras (ml)*
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

*Återspeglar volymen för total daglig dos.

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

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

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal tabletter som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras (ml)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

*Återspeglar volymen för total daglig dos.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Kostintag

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

Låga nivåer av fenylalanin och tyrosin i blodet

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

Hälsoproblem

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

Kramper

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

Utsättning av behandling

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

Natriuminnehåll

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

Amning

Det är inte känt om sapropterin eller dess metaboliter utsöndras i human bröstmjölk. Sapropterin Stada ska inte användas under amning.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Lista över biverkningar i tabellform

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

Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan:

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Immunsystemet

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

Metabolism och nutrition

Vanliga: Hypofenylalaninemi

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket vanliga: Rinorré

Vanliga: Faryngolaryngeal smärta, nästäppa, hosta

Magtarmkanalen

Vanliga: Diarré, kräkningar, buksmärta, dyspepsi, illamående

Ingen känd frekvens: Gastrit, esofagit

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

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

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

Klinisk effekt

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

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

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

Pediatrisk population

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

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

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

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

Resultaten av den här studien visade att daglig dosering med 10 eller 20 mg/kg/dag av sapropterindihydroklorid i anslutning till en fenylalaninreducerad kost ledde till statistiskt signifikanta förbättringar av toleransen för fenylalanin i kosten jämfört med enbart begränsning av fenylalanin i kosten medan fenylalaninnivåerna i blodet bibehölls inom målintervall (≥ 120 till < 360 mikromol/l).

Det justerade medelvärdet för toleransen för fenylalanin i kosten i gruppen som fick sapropterindihydroklorid i anslutning till en fenylalaninreducerad kost var 80,6 mg/kg/dag och statistiskt signifikant högre ($p < 0,001$) än det justerade medelvärdet för toleransen för fenylalanin i kosten i gruppen som enbart fick behandling med fenylalaninreducerad kost (50,1 mg/kg/dag). I fortsättningsfasen av den kliniska studien upprätthöll patienterna toleransen för fenylalanin i kosten under den tid de stod på behandling med sapropterin i anslutning till en Phe-reducerad kost och man kunde påvisa att nyttan bibehölls i mer än 3,5 år.

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Distribution

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

Metabolism

Sapropterindihydroklorid metaboliseras primärt i levern till dihydrobiopterin och biopterin. Eftersom sapropterindihydroklorid är en syntetisk version av det naturligt förekommande ämnet 6R-BH4, kan det rimligen förväntas genomgå samma metabolism, inklusive 6R-BH4-återbildning.

Eliminering

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

Populationsfarmakokinetik

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

Läkemedelsinteraktioner

In vitro-studier

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

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

In vivo-studier

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Krospovidon
Kalciumvätefosfat

Ascorbinsyra (E300)
Riboflavin (E101)
Natriumstearyl fumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

HDPE-burkar med torkmedel och polyesterspiral förslutna med PP-lock:
Tillslut burken väl. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Alu/PVC/Alu/OPA-blister, Alu/PVC/Alu/OPA endosblister:
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av HDPE med torkmedel och polyesterspiral med PP-lock förslutning.
Förpackningsstorlekar: 30 och 120 lösliga tabletter.

Al/PVC/Al/OPA blister
Förpackningsstorlekar: 30 och 120 lösliga tabletter

Al/PVC/Al/OPA endosblister
Förpackningsstorlekar: 30 x 1 och 120 x 1 lösliga tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Hantering

Patienten skall informeras om att kapseln med torkmedel som ligger i burken ej får nedsväljas.

Anvisningar om användning finns i avsnitt 4.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63805

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-03-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-10