

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sapropterin Teva 100 mg oppløselige tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Oppløselig tablett

Off-white til lys gul, rund (med en diameter på omtrent 9,5 mm) tablett med "L71" trykket på den ene siden og "T" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Sapropterin Teva 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 Teva ment for langtidsbruk straks respons er påvist (se pkt. 5.1).

Dosering

PKU

Startdosen av Sapropterin Teva 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 definert av legen.

BH4-mangel

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

Sapropterin Teva 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 sapropterin-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 sapropterin, skal pasientens etterlevelse av forskrevet behandling og kosthold gjennomgå før dosejustering av sapropterin vurderes.

Seponering 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 innenfor 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 forhøyelser av fenylalanin i blodet.

Respons på legemidlet bestemmes ved reduksjon av fenylalanin i blodet. Fenylalaninnivået i blodet bør kontrolleres før administrering av sapropterin, og 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 sapropterin, og sapropterin bør seponeres.

Når respons for 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 sapropterin må fortsette med en streng fenylalanindiett og gjennomgå regelmessige kliniske vurderinger (som kontroll av fenylalaninnivået og tyrosinnivået i blodet, inntak av næringsstoffer og psykomotorisk utvikling).

Spesielle pasientpopulasjoner

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Doseringen er den samme for voksne, barn og ungdom.

Administrasjonsmåte

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

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

Hos pasienter med BH4-mangel skal den totale daglige dosen deles opp i 2 eller 3 doser og fordeles 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 med kroppsvekt over 20 kg

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 med kroppsvekt opptil 20 kg

Måleutstyret som kreves for dosering av barn med kroppsvekt opptil 20 kg (dvs. målebeger med doseringsmerker for 20, 40, 60 og 80 ml eller 10 ml og 20 ml oralsprøyter med 1 ml doseringsmerker) følger ikke med i pakningen med Sapropterin Teva.

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 opptil 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 oppløsning innen 20 minutter etter at tablettene er løst opp.

Tabell 2: Doseringstabell 5 mg/kg pr. dag for barn som veier opptil 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 oppløsning innen 20 minutter etter at tablettene er løst 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 er løst opp.

Tabell 4: Doseringstabell 20 mg/kg pr. dag for barn som veier opptil 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 oppløsning innen 20 minutter etter at tablettene er løst 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 sapropterin 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-dihydroxy-L-fenylalanin (DOPA) kan resultere i utilstrekkelig protein- og neurotransmittersyntese i kroppen. For lavt nivå av fenylalanin og tyrosin i blodet over lang tid i spedbarnsalderen er forbundet med svekket neurologisk utvikling. Aktiv oppfølging av fenylalanininntak gjennom diett og totalt inntak av proteiner kreves under behandling med sapropterin 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 forskrivning av sapropterin 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

Tilbakefall, definert som en økning av fenylalaninnivå i blodet til nivåer høyere enn før behandling, kan oppstå ved seponering.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er 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 sapropterin.

BH4 er en kofaktor for nitrogenoksydsyntetase. Forsiktighet er anbefalt ved samtidig bruk av sapropterin 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 sapropterin 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 sapropterin 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. Første valg av behandling i denne pasientgruppen er restriksjoner i inntak av fenylalanin gjennom diett før og under graviditet etter veiledning fra lege.

Bruk av Sapropterin Teva 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. Sapropterin Teva 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 Teva 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 tabletter 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 frekvensterminologien 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 ut ifra 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

Pediatrisk 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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Hodepine og svimmelhet er rapportert etter administrasjon av sapropterindihydroklorid over anbefalt maksimaldose på 20 mg/kg/dag. Overdose skal behandles symptomatisk. En forkortelse av QT-intervallet (-8,32 msek) ble observert i en studie med en enkelt 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 stoffskiftemidler, ATC-kode: A16A X07

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 et av de fem enzymene involvert i biosyntesen eller regenerasjonen 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 og tryptofan.

Grunnlaget for å gi sapropterin til pasienter med BH4-følsom PKU er å fremme aktivitet av defekt fenylalaninhydroksylase og derved 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. Grunnlaget for å gi sapropterin til pasienter med BH4-mangel er å erstatte underskuddet av BH4 og derved 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 effekten av sapropterin på reduksjon av fenylalaninnivået i blodet og på økning av 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 i gruppen behandlet med placebo, med gjennomsnittlig $\pm$ SD baseline-fenylalaninnivå i blodet på henholdsvis 843 ± 300 mikromol/l og 888 ± 323 mikromol/l. Gjennomsnittlig $\pm$ SD for reduksjon av fenylalaninnivået i blodet fra baseline ved slutten av studieperioden på 6 uker, var 236 ± 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 blod ≥ 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 hvor fenylalaninnivå i blodet ble kontrollert med en stabil diett med begrenset inntak av fenylalanin (fenylalanin i blodet ≤ 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. Gjennomsnittlig $\pm$ SD for reduksjon fra baseline-fenylalaninnivået i blodet i denne gruppen var 149 ± 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 sapropterin sammenlignet med placebogruppen. Gjennomsnittlig $\pm$ SD for økning i toleranse 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 gjennomsnittlig $\pm$ 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 til å få enten sapropterin 10 mg/kg/dag 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 ≥ 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 viste at daglig dosering med sapropterin 10 eller 20 mg/kg/dag sammen med en fenylalanin-begrenset diett førte til statistisk signifikante forbedringer i toleranse overfor

fenylalanin i kosten sammenlignet med en fenylalanin-begrenset diett alene. Fenylalaninnivået i blodet ble opprettholdt innenfor målområdet (≥ 120 til < 360 mikromol/l). Den justerte gjennomsnittlige toleransen overfor fenylalanin i kosten i gruppen som fikk sapropterin sammen med en fenylalanin-begrenset diett var 80,6 mg/kg/dag, og var statistisk signifikant større ($p < 0,001$) enn den justerte gjennomsnittlige toleransen overfor fenylalanin i kosten i gruppen med bare kostholdbasert fenylalaninbehandling alene (50,1 mg/kg/dag). I forlengelsesperioden av den kliniske studien opprettholdt pasientene toleransen overfor fenylalanin 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 designet for å evaluere sikkerhet og effekt på bevaring av nevrokognitiv 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 nevrokognitiv funksjon med aldersrelevante målinger, og overvåket langtids sikkerhet hos pasienter som responderte på sapropterin. Pasienter med eksisterende nevrokognitiv svekkelse (IQ < 80) ble ekskludert 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 ± 5 poeng. Ingen ytterligere bivirkninger ble identifisert ved langtidsbruk av sapropterin hos barn som var under 7 år.

Begrensede studier er 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 den oppløste 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 gjennomsnittlig 40–85 % høyere blodkonsentrasjon 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, basert på verdier av total og redusert bioterinkonsentrasjon. Hos rotter ble 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-BH4, er det rimelig

å forvente at det metaboliseres likt, inkludert regenerasjon av 6R-BH₄.

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.

Legemiddelinteraksjoner

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 (IC₅₀=267 µM) er lavere enn for P-gp (IC₅₀=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 opptil 250 mg/kg/dag (12,5 til 50 ganger den humane terapeutiske dosen).

Brekninger er observert i både sikkerhetsfarmakologistudier og toksisitetsstudier med gjentatt dosering. 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 Hjelpestoffer

Mannitol (E 421)
Pregelatinisert stivelse
Krysspovidon (E 1202)
Riboflavin (E 101)
Askorbinsyre (E 300)
Natriumstearyl fumarat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Ikke fjern tørkemidlet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Høydensitets-polyetylen (HDPE)-boks med barnesikret lukkeanordning. Hver boks inneholder 30 eller 120 tabletter. Boksene er forseglet med en aluminiumforsegling. Hver boks inneholder en liten plastkapsel med tørkemiddel (silikagel).

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

Pasienter bør rådes til å ikke svelge tørkemiddelkapselen som ligger i boksen.

For bruksanvisning, se pkt. 4.2.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-13834

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. mai 2022

10. OPPDATERINGSDATO

14.12.2022