1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sapropterin Dipharma 100 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Sapropterindihydrochlorid (sapropterin dihydrochloride) entsprechend 77 mg Sapropterin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Fast weiße bis hell gelbe runde Tablette, ca. 10 mm x 3,65 mm große, mit der Prägung "11" auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe ist nicht zum Brechen der Tablette gedacht.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sapropterin Dipharma ist für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten aller Altersgruppen mit Phenylketonurie (PKU) indiziert, die nachweislich auf eine solche Behandlung ansprechen (siehe Abschnitt 4.2).

Sapropterin Dipharma ist auch für die Behandlung der Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten aller Altersgruppen mit Tetrahydrobiopterin (BH4) -Mangel indiziert, die nachweislich auf eine solche Behandlung ansprechen (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Sapropterindihydrochlorid sollte von einem in der Behandlung der PKU und des BH4-Mangels erfahrenen Facharztes eingeleitet und überwacht werden.

Während der Einnahme dieses Arzneimittels ist eine aktive Steuerung der Phenylalanin- und Gesamteiweißzufuhr mit der Nahrung erforderlich, um eine angemessene Kontrolle des Phenylalaninspiegels im Blut und ein ausgewogenes Ernährungsverhalten sicherzustellen.

Da es sich bei HPA aufgrund von PKU oder BH4-Mangel um eine chronische Erkrankung handelt, ist Sapropterin Dipharma, sobald ein Ansprechen nachgewiesen ist, für die Langzeitanwendung vorgesehen (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

PKU
Die Anfangsdosis von Sapropterindihydrochlorid beträgt bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit PKU einmal täglich 10 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis wird üblicherweise im Bereich von 5 bis 20 mg/kg/Tag eingestellt, um vom Arzt vorgegebene, adäquate Phenylalaninblutspiegel zu erzielen und aufrechtzuerhalten.

BH4-Mangel
Die anfängliche Gesamttagesdosis von Sapropterindihydrochlorid beträgt bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit BH4-Mangel 2 bis 5 mg/kg Körpergewicht. Die Dosierung kann insgesamt auf bis zu 20 mg/kg pro Tag angepasst werden.
Sapropterin Dipharma wird in Form von Tabletten zu 100 mg zur Verfügung gestellt. Die nach Körpergewicht berechnete Tagesdosis sollte auf den nächsten 100 mg-Wert gerundet werden. Zum Beispiel sollte eine errechnete Dosis von 401 bis 450 mg auf 400 mg abgerundet werden, was 4 Tabletten entspricht. Eine errechnete Dosis von 451 mg bis 499 mg sollte auf 500 mg aufgerundet werden, was 5 Tabletten entspricht.

Dosisanpassung
Die Behandlung mit Sapropterin kann die Phenylalaninblutspiegel unter den erwünschten therapeutischen Wert absenken. Eine Anpassung der Dosis von Sapropterindihydrochlorid oder Änderung der diätetischen Phenylalaninzufuhr können notwendig werden, um Phenylalaninblutspiegel im erwünschten therapeutischen Bereich zu erreichen und aufrechtzuerhalten.

Phenylalanin- und Tyrosinblutspiegel sind, besonders bei Kindern, ein oder zwei Wochen nach jeder Dosisanpassung zu kontrollieren und im Anschluss daran, nach Anweisung des behandelnden Arztes, regelmäßig zu überwachen.

Falls eine ungenügende Kontrolle der Phenylalaninblutspiegel während der Therapie mit Sapropterindihydrochlorid beobachtet wird, sollten die medikamentöse und diätetische Compliance des Patienten überprüft werden, bevor eine Dosisanpassung von Sapropterin in Erwägung gezogen wird.

Eine Unterbrechung der Behandlung sollte nur unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Dabei kann eine häufigere Überwachung erforderlich werden, da die Phenylalaninblutspiegel ansteigen können. Eine Anpassung der Diät kann notwendig werden, um Phenylalaninblutspiegel innerhalb des gewünschten therapeutischen Bereichs aufrechtzuerhalten.

Ermittlung des Ansprechens
Es ist von elementarer Bedeutung, die Behandlung so früh wie möglich zu beginnen, um das Auftreten von irreversiblen, klinischen Manifestationen neurologischer Funktionsstörungen bei pädiatrischen Patienten und kognitive Defizite und psychiatrische Störungen bei Erwachsenen aufgrund von anhaltend erhöhten Phenylalaninblutspiegeln zu verhindern.

Das Ansprechen auf dieses Arzneimittel wird durch eine Abnahme der Phenylalaninspiegel im Blut ermittelt. Die Phenylalaninblutspiegel sollten vor Beginn der Anwendung von Sapropterindihydrochlorid und eine Woche nach der Anwendung von Sapropterindihydrochlorid in der empfohlenen Anfangsdosis bestimmt werden. Wenn eine nicht zufriedenstellende Senkung der Phenylalaninblutspiegel beobachtet wird, kann die Dosierung auf ein Maximum von 20 mg/kg/Tag erhöht werden, unter kontinuierlicher, wöchentlicher Überwachung der Phenylalaninblutspiegel über einen Zeitraum von einem Monat. Die diätetische Phenylalaninzufuhr sollte in diesem Zeitraum konstant gehalten werden.

Als zufriedenstellendes Ansprechen gilt ein Abfall der Phenylalaninblutspiegel um ≥ 30 % oder ein vom behandelnden Arzt für einen Patienten individuell definierter therapeutischer Phenylalaninzielwert im Blut. Patienten, die während der beschriebenen einmonatigen Testphase nicht in diesem Maß ansprechen, müssen als Non-responder eingestuft werden und sollten nicht mit Sapropterindihydrochlorid behandelt werden und die Anwendung von Sapropterindihydrochlorid sollte eingestellt werden.

Wird ein positives Ansprechen auf das Arzneimittel erzielt, sollte die Dosis je nach Ansprechen auf die Therapie zwischen 5 bis 20 mg/kg/Tag festgelegt werden.

Es wird empfohlen, die Phenylalanin- und Tyrosinblutspiegel ein oder zwei Wochen nach jeder Dosisanpassung zu kontrollieren und im Anschluss daran unter Anleitung des behandelnden Arztes regelmäßig zu überwachen.
Patienten, die mit Sapropterin Dipharma behandelt werden, müssen weiter eine restriktive Phenylalanindiät einhalten und sich regelmäßig klinischen Untersuchungen unterziehen (wie Kontrolle der Phenylalanin- und Tyrosinblutspiegel, der diätetischen Zufuhr und der psychomotorischen Entwicklung).

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sapropterindihydrochlorid bei Patienten über 65 Jahren ist nicht erwiesen. Bei einer Verschreibung für ältere Patienten ist Vorsicht angezeigt.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sapropterindihydrochlorid bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist nicht erwiesen. Bei einer Verschreibung für solche Patienten ist Vorsicht angezeigt.

Kinder und Jugendliche
Die Dosierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ist gleich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Sapropterin Dipharma Tabletten sollten mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um die Resorption zu erhöhen.

Bei Patienten mit PKU sollte Sapropterin Dipharma als einmalige Tagesdosis verabreicht werden, und zwar jeden Tag zur gleichen Zeit, vorzugsweise am Morgen.

Bei Patienten mit BH4-Mangel ist die gesamte Tagesdosis auf 2 oder 3 Verabreichungen über den Tag verteilt aufzuteilen.

Die verordnete Anzahl von Tabletten wird in ein Glas oder eine Tasse mit Wasser oder Apfelsaft gegeben und umgerührt, bis sie sich auflösen. Es kann ein paar Minuten dauern, bis sich die Tabletten auflösen. Damit sich die Tabletten schneller auflösen, können sie zerkleinert werden. In der Lösung können kleine Partikel sichtbar sein, die die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht beeinträchtigen. Die Lösung sollte innerhalb von 15 bis 20 Minuten getrunken werden.
Sapropterin Dipharma Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen können auch zerkleinert und dann mit einer kleinen Menge an weichen Nahrungsmitteln wie Apfelmus oder Pudding vermischt werden.

Die verschriebene Dosis von Sapropterin Dipharma-Tabletten, die wie oben beschrieben in Wasser aufgelöst wurden, kann über eine Sonde zur enteralen Ernährung ≥4 Fr (französische Katheterskala) verabreicht werden. Befolgen Sie die Anweisungen des Herstellers der Sonde zur enteralen Ernährung, um das Arzneimittel zu verabreichen. Um eine angemessene Dosierung sicherzustellen, muss die Sonde zur enteralen Ernährung nach Verabreichung der oralen Lösung mit Wasser gespült werden. Weitere Einzelheiten finden Sie in Abschnitt 6.6.

Patienten mit einem Gewicht über 20 kg
Die verordnete Anzahl an Tabletten ist in ein Glas oder einen Becher mit 60 bis 240 ml Wasser oder Apfelsaft zu geben und solange zu rühren, bis sie sich aufgelöst haben.

Kinder mit einem Gewicht bis zu 20 kg
Die für die Gabe an Kinder mit einem Körpergewicht von bis zu 20 kg benötigten Dosierhilfen (d. h. Messbecher mit Markierungen bei 20, 40, 60, 80 ml; 10-ml- und 20-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit 1-ml-Markierungen) sind nicht in der Packung von Sapropterin Dipharma enthalten. Diese Dosierhilfen werden an die spezialisierten pädiatrischen Zentren für angeborene Stoffwechselstörungen geliefert, wo sie an die Pflegepersonen der Patienten weitergegeben werden.

Je nach Dosis (in mg/kg/Tag) wird die erforderliche Anzahl an Tabletten in einer Menge Wasser oder Apfelsaft entsprechend den Angaben in den Tabellen 1-4 aufgelöst, wobei das Volumen der zu gebenden Lösung auf Grundlage der gesamten verordneten Tagesdosis berechnet wird. Die verordnete Anzahl an Tabletten für eine Dosis von 2, 5, 10 und 20 mg/kg/Tag sollte zusammen mit der in den Tabellen 1– 4 angegebenen Menge an Wasser oder Apfelsaft in einen Messbecher gegeben werden (der die entsprechenden Markierungen für 20, 40, 60 und 80 ml aufweist) und es sollte solange gerührt werden, bis sich die Tabletten aufgelöst haben. Bei einer Dosierung von 100 mg und Vielfachen von 100 mg können die löslichen Tabletten auch in eine kleine Menge weicher Nahrungsmittel wie Apfelmus oder Pudding gemischt werden.

Falls nur ein Teil dieser Lösung gegeben werden darf, sollte das entsprechende Volumen der Lösung mit einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen entnommen werden. Die Lösung kann dann in ein anderes Gefäß zur Einnahme des Arzneimittels überführt werden. Bei Kleinkindern kann eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Für die Gabe einer Dosis von ≤ 10 ml sollte eine 10-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und für die Gabe einer Dosis von > 10 ml eine 20-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden.

Tabelle 1: Dosierungstabelle für 2 mg/kg pro Tag bei Kindern mit einem Gewicht bis zu 20 kg

Gewicht (kg)	Gesamtdosis (mg/ Tag)	Anzahl aufzulösender Tabletten (nur Stärke 100 mg)	Auflösungs- volumen (ml)	Anzuwendendes Lösungsvolumen (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

*Spiegelt das Volumen für die Gesamttagesdosis wider.
Nicht verwendete Lösung innerhalb von 20 Minuten als Tablettenlösung entsorgen.

Tabelle 2: Dosierungstabelle für 5 mg/kg pro Tag bei Kindern mit einem Gewicht bis zu 20 kg

Gewicht (kg)	Gesamtdosis (mg/ Tag)	Anzahl aufzulösender Tabletten (nur Stärke 100 mg)	Auflösungs- volumen (ml)	Anzuwendendes Lösungsvolumen (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

*Spiegelt das Volumen für die Gesamttagesdosis wider.
Nicht verwendete Lösung innerhalb von 20 Minuten als Tablettenlösung entsorgen.

Tabelle 3: Dosierungstabelle für 10 mg/kg pro Tag bei Kindern mit einem Gewicht bis zu 20 kg

Gewicht (kg)	Gesamtdosis (mg/ Tag)	Anzahl aufzulösender Tabletten (nur Stärke 100 mg)	Auflösungs- volumen (ml)	Anzuwendendes Lösungsvolu- men (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

*Spiegelt das Volumen für die Gesamttagesdosis wider.
Nicht verwendete Lösung innerhalb von 20 Minuten als Tablettenlösung entsorgen.

Tabelle 4: Dosierungstabelle für 20 mg/kg pro Tag bei Kindern mit einem Gewicht bis zu 20 kg

Gewicht (kg)	Gesamtdosis (mg/ Tag)	Anzahl aufzulösender Tabletten (nur Stärke 100 mg)	Auflösungs- volumen (ml)	Anzuwendendes Lösungsvolu- men (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

*Spiegelt das Volumen für die Gesamttagesdosis wider.
Nicht verwendete Lösung innerhalb von 20 Minuten als Tablettenlösung entsorgen.

Zur Reinigung den Kolben aus dem Zylinder der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen herausziehen. Die beiden Teile der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen
sowie den Messbecher mit warmem Wasser waschen und an der Luft trocknen lassen. Wenn die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen trocken ist, den Kolben wieder in den Zylinder stecken. Die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und den Messbecher bis zur nächsten Anwendung aufbewahren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diätetische Zufuhr

Patienten, die mit Sapropterindihydrochlorid behandelt werden, müssen weiterhin eine eingeschränkte Phenylalanindiät einhalten und sich regelmäßigen klinischen Untersuchungen unterziehen (z. B. Überwachung der Phenylalanin- und Tyrosinwerte im Blut, der Nährstoffaufnahme und der psychomotorischen Entwicklung).

Niedrige Phenylalaninblutspiegel und Tyrosinspiegel

Eine anhaltende oder wiederkehrende Störung des Phenylalanin-Tyrosin-Dihydroxy-L-Phenylalanin (DOPA)-Stoffwechsels kann zu einer mangelhaften Synthese von Körperproteinen und Neurotransmittern führen. Eine längere Exposition gegenüber niedrigen Phenylalanin- und Tyrosinspiegeln im Blut während des Säuglingsalters wurde mit einer Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung in Verbindung gebracht. Während der Einnahme von Sapropterindihydrochlorid ist eine aktive Kontrolle der Phenylalanin- und Tyrosinaufnahme mit der Nahrung erforderlich, um eine angemessene Kontrolle der Phenylalanin- und Tyrosinwerte im Blut und eine ausgewogene Ernährung sicherzustellen.

Gesundheitliche Störungen

Es wird empfohlen, während einer Erkrankung einen Arzt zu konsultieren, da die Phenylalaninwerte im Blut ansteigen können.

Krampfanfälle

Bei der Verschreibung von Sapropterindihydrochlorid an Patienten, die mit Levodopa behandelt werden, ist Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Levodopa und Sapropterin wurden bei Patienten mit BH4-Mangel Fälle von Krampfanfällen, Verschlimmerung von Krampfanfällen, erhöhter Erregbarkeit und Reizbarkeit beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Abbruch der Behandlung

Nach Absetzen der Behandlung kann es zu einem Rebound kommen, d. h. zu einem Anstieg der Phenylalaninwerte im Blut über die Werte vor der Behandlung.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu ‚natriumfrei'.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Obwohl die gleichzeitige Verabreichung von Hemmstoffen der Dihydrofolatreduktase (z. B. Methotrexat, Trimethoprim) nicht untersucht wurde, können solche Arzneimittel den BH4-Stoffwechsel beeinträchtigen. Bei der Anwendung solcher Arzneimittel während der Einnahme von Sapropterindihydrochlorid ist Vorsicht geboten.

BH4 ist ein Kofaktor für die Stickstoffmonoxid-Synthetase. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Sapropterindihydrochlorid mit allen Arzneimitteln, die eine Vasodilatation bewirken, einschließlich solcher, die topisch verabreicht werden, indem sie den Stoffwechsel oder die Wirkung von Stickstoffmonoxid (NO) beeinflussen, einschließlich klassischer NO-Donatoren (z. B. Glyceryltrinitrat (GTN), Isosorbiddinitrat (ISDN), Natriumnitroprussid (SNP), Molsidomin), Phosphodiesterase-Typ-5-Hemmer (PDE-5) und Minoxidil.

Bei der Verschreibung von Sapropterindihydrochlorid an Patienten, die mit Levodopa behandelt werden, ist Vorsicht geboten. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Levodopa und Sapropterin bei Patienten mit BH4-Mangel wurden Fälle von Krampfanfällen, Verschlimmerung von Krampfanfällen, erhöhter Erregbarkeit und Reizbarkeit beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen, darunter Daten aus den Sapropterin-Registern KAMPER und PKUDOS, mit der Anwendung von Sapropterin bei Schwangeren vor. Die Datenlage ist zu begrenzt, um Rückschlüsse auf teratogene oder feto-neonatale Toxizität zu ziehen. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Unkontrollierte Phenylalaninwerte bei der Mutter stehen im Zusammenhang mit einer hohen Inzidenz von geistiger Behinderung, Mikrozephalie, Herzfehlern, Wachstumsretardierung und fazialem Dysmorphismus bei den Nachkommen. Die mütterlichen Phenylalaninblutspiegel müssen daher vor und während der Schwangerschaft streng kontrolliert werden. Eine ärztlich überwachte, diätetische Beschränkung der Phenylalaninaufnahme vor und während der gesamten Schwangerschaft ist bei dieser Patientengruppe die Therapie der ersten Wahl.

Die Anwendung von Sapropterin sollte nur in Erwägung gezogen werden, falls eine strenge diätetische Behandlung die Phenylalaninblutspiegel nicht adäquat absenkt. Bei der Verschreibung von Sapropterin an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sapropterin oder dessen Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Sapropterindihydrochlorid soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

In präklinischen Studien wurden keine Auswirkungen von Sapropterin auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sapropterin Dipharma hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei etwa 35 % der 579 Patienten im Alter von 4 Jahren und darüber, die in klinischen Studien zu Sapropterindihydrochlorid mit Sapropterindihydrochlorid (5 bis 20 mg/kg/Tag) behandelt worden sind, traten Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Rhinorrhö.

In einer weiteren klinischen Studie kam es bei ungefähr 30 % der 27 Kinder unter 4 Jahren, die mit Sapropterindihydrochlorid (10 oder 20 mg/kg/Tag) behandelt wurden, zu Nebenwirkungen. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren, erniedrigter Aminosäurespiegel" (Hypophenylalaninämie), Erbrechen und Rhinitis.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In den klinischen Zulassungsstudien mit Sapropterin und in der Phase nach der Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen festgestellt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in absteigender Schwere angegeben.

Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich schwerwiegender allergischer Reaktionen) und Ausschlag

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Hypophenylalaninämie

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Sehr häufig: Rhinorrhö
Häufig: Laryngopharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase, Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Übelkeit
Nicht bekannt: Gastritis, Oesophagitis

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern waren im Wesentlichen mit denen bei Erwachsenen vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach Einnahme von Sapropterindihydrochlorid oberhalb der empfohlenen Maximaldosis von 20 mg/kg/Tag, wurde über Kopfschmerzen und Schwindel berichtet. Überdosierungserscheinungen sollten symptombezogen therapiert werden. Eine Verkürzung des QT-Intervalls (-8,32 ms) wurde in einer Studie mit einer supratherapeutischen Einzeldosis von 100 mg/kg (dem 5-Fachen der empfohlenen Höchstdosis) beobachtet; dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit bestehendem verkürztem QT-Intervall (d. h. bei Patienten mit familiärem kurzem QT-Syndrom) berücksichtigt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX07.

Wirkmechanismus

Bei der Hyperphenylalaninämie (HPA) handelt es sich um eine abnorme Erhöhung der Phenylalaninblutspiegel. Diese Erhöhung basiert im Allgemeinen auf autosomal rezessiven Mutationen der Gene, die das Enzym Phenylalaninhydroxylase (im Falle der Phenylketonurie, PKU) kodieren oder der Gene, die Enzyme kodieren, die an der 6R-Tetrahydrobiopterin (6R-BH4)- Biosynthese oder -Re-

generation (im Falle des BH4-Mangels) beteiligt sind. Unter BH4-Mangel versteht man verschiedene Funktionsstörungen, die durch Genmutationen oder -deletionen entstehen, die eines der fünf Enzyme codieren, die an der Biosynthese oder Regeneration von BH4 beteiligt sind. In beiden Fällen kann Phenylalanin nicht erfolgreich in die Aminosäure Tyrosin überführt werden, was zu erhöhten Phenylalaninblutspiegeln führt.

Sapropterin ist eine synthetische Form des natürlich vorkommenden 6R-BH4, eines Co-Faktors der Phenylalanin-, Tyrosin- und Tryptophan-Hydroxylasen.
Die Rationale der Anwendung von Sapropterindihydrochlorid bei Patienten mit PKU, die sich durch BH4 beeinflussen lässt, ist es, die Aktivität der fehlerhaften Phenylalaninhydroxylase zu erhöhen und dadurch den oxidativen Phenylalaninmetabolismus in ausreichendem Maße zu steigern oder wiederherzustellen, um dadurch die Phenylalaninblutspiegel zu senken bzw. aufrechtzuerhalten, einer weiteren Akkumulation von Phenylalanin vorzubeugen bzw. diese zu vermindern und die Toleranz gegenüber einer diätetischen Phenylalaninzufuhr zu steigern. Die Rationale der Anwendung von Sapropterindihydrochlorid bei Patienten, die einen BH4-Mangel aufweisen, ist es, die unzureichenden BH4-Spiegel zu ersetzen und dadurch die Aktivität der Phenylalaninhydroxylase wiederherzustellen.

Klinische Wirksamkeit

Das klinische Entwicklungsprogramm in Phase III für Sapropterin umfasste 2 randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien bei Patienten mit PKU. Die Ergebnisse dieser Studien belegen die Wirksamkeit von Sapropterindihydrochlorid, die Phenylalaninblutspiegel zu reduzieren und die Phenylalanintoleranz bei diätetischer Zufuhr zu erhöhen.

Bei 88 Studienteilnehmern mit schlecht kontrollierter PKU, die erhöhte Phenylalaninblutspiegel bei der Voruntersuchung aufwiesen, reduzierte Sapropterindihydrochlorid in einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo signifikant die Phenylalaninblutspiegel. Die Ausgangswerte der Phenylalaninblutspiegel in der mit Sapropterindihydrochlorid behandelten Gruppe und in der Placebo-Gruppe waren ähnlich mit einem durchschnittlichen Ausgangswert ± SD für die Phenylalaninblutspiegel von 843 ± 300 µmol/l beziehungsweise 888 ± 323 µmol/l. Die durchschnittliche Abnahme ± SD gegenüber dem Ausgangswert der Phenylalaninblutspiegel am Ende der 6-wöchigen Studienperiode betrug 236 ± 257 µmol/l in der mit Sapropterin behandelten Gruppe (n = 41) verglichen mit einer Zunahme von 2,9 ± 240 µmol/l in der Placebo-Gruppe (n = 47) (p < 0,001). Unter den Patienten mit Ausgangswerten für die Phenylalaninblutspiegel von ≥ 600 µmol/l, hatten 41,9 % (13/31) der mit Sapropterin Behandelten und 13,2 % (5/38) der mit Placebo Behandelten am Ende der 6-wöchigen Studienperiode Phenylalaninblutspiegel < 600 µmol/l (p = 0,012).

An einer gesonderten 10-wöchigen, placebokontrollierten Studie nahmen 45 Patienten mit PKU teil, deren Phenylalaninblutspiegel durch eine phenylalaninrestriktive Ernährung (Phenylalaninblutspiegel ≤ 480 µmol/l bei Aufnahme in die Studie) kontrolliert waren. Diese wurden im Verhältnis 3:1 zur Behandlung mit Sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg/Tag (n = 33) oder mit Placebo (n = 12) randomisiert. Nach 3-wöchiger Behandlung mit Sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg/Tag waren die Phenylalaninblutspiegel signifikant reduziert; die durchschnittliche Abnahme ± SD bezogen auf den Ausgangswert der Phenylalaninblutspiegel innerhalb der Gruppe betrug 149 ± 134 µmol/l (p < 0,001). Nach 3 Wochen wurden sowohl die mit Sapropterin behandelten Personen als auch die aus der Placebo-Gruppe wieder auf ihre phenylalaninrestriktive Diät eingestellt und die diätetische Phenylalaninzufuhr wurde durch standardisierte phenylalaninhaltige Nahrungsergänzungsmittel erhöht bzw. vermindert, mit dem Ziel, Phenylalaninblutspiegel < 360 µmol/l aufrechtzuerhalten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der diätetischen Phenylalanintoleranz in der mit Sapropterin behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die durchschnittliche Zunahme ± SD der diätetischen Phenylalanintoleranz betrug 17,5 ± 13,3 mg/kg/Tag in der mit 20 mg/kg Sapropterindihydrochlorid pro Tag behandelten Gruppe, verglichen mit 3,3 ± 5,3 mg/kg/Tag in der Placebo-Gruppe (p = 0,006). In der mit Sapropterin behandelten Gruppe betrug die durchschnittliche diätetische Gesamtphenylalanintoleranz ± SD 38,4 ± 21,6 mg/kg/Tag unter Behandlung mit 20 mg/kg/Tag Sapropterindihydrochlorid verglichen mit 15,7 ± 7,2 mg/kg/Tag vor der Behandlung.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Populationspharmakokinetik von Sapropterin wurden in zwei offenen Studien an pädiatrischen Patienten im Alter von < 7 Jahren untersucht.

Bei der ersten Studie handelte es sich um eine multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studie an Kindern im Alter von < 4 Jahren mit bestätigter PKU-Diagnose. Nach 1:1 Randomisierung erhielten 56 Kinder mit PKU im Alter von < 4 Jahren entweder eine Behandlung mit 10 mg/kg/Tag Sapropterin in Verbindung mit einer phenylalaninrestriktiven Diät (n = 27) oder eine alleinige phenylalaninrestriktive Diät (n = 29) über eine Studienperiode von 26 Wochen.

Es war beabsichtigt, durch die kontrollierte diätetische Zufuhr während der 26-wöchigen Studienperiode bei allen Patienten die Phenylalaninblutspiegel in einem Bereich von 120–360 µmol/l (definiert als ≥ 120 bis < 360 µmol/l) aufrechtzuerhalten. War bei einem Patienten nach ungefähr 4 Wochen die Phenylalanintoleranz nicht um > 20 % gegenüber dem Studienbeginn angestiegen, wurde die Sapropterindosis in einem einzigen Schritt auf 20 mg/kg/Tag erhöht.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die tägliche Behandlung mit 10 oder 20 mg/kg/Tag Sapropterin in Verbindung mit einer phenylalaninrestriktiven Diät im Vergleich zu einer alleinigen diätetischen Phenylalaninrestriktion – unter Aufrechterhaltung der Phenylalaninblutspiegel im beabsichtigten Bereich (≥ 120 bis < 360 µmol/l) – zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der diätetischen Phenylalanintoleranz führte. Die eingestellte mittlere diätetische Phenylalanintoleranz lag in der Gruppe mit Sapropterin in Verbindung mit einer phenylalaninrestriktiven Diät bei 80,6 mg/kg/Tag und war statistisch signifikant höher (p < 0,001) als die eingestellte mittlere diätetische Phenylalanintoleranz in der Gruppe mit alleiniger diätetischer Phenylalaninrestriktion (50,1 mg/kg/Tag). In der Erweiterungsphase der klinischen Studie hielten die Patienten während der Behandlung mit Sapropterin in Verbin-

dung mit einer phenylalaninrestriktiven Diät eine diätetische Phenylalanintoleranz aufrecht, wobei ein aufrechterhaltender Nutzen von mehr als 3,5 Jahren nachgewiesen wurde.

Bei der zweiten Studie handelte es sich um eine multizentrische, offene, unkontrollierte Studie zur Bewertung der Sicherheit und Auswirkungen auf die Erhaltung der neurokognitiven Funktion von Sapropterin 20 mg/kg/Tag in Kombination mit einer phenylalaninrestriktiven Diät bei Kindern mit PKU, die bei Studieneintritt jünger als 7 Jahre waren. In Teil 1 der Studie (4 Wochen) wurde das Ansprechen der Patienten auf Sapropterin bewertet; in Teil 2 der Studie (bis zu 7 Jahre Nachbeobachtung) wurde die neurokognitive Funktion mithilfe von altersangemessenen Messwerten bewertet und die langfristige Sicherheit bei Patienten, die auf Sapropterin Dipharma ansprachen, beobachtet. Patienten mit vorhandener neurokognitiver Beeinträchtigung (IQ < 80) wurden nicht in die Studie aufgenommen.
Dreiundneunzig Patienten wurden in Teil 1 aufgenommen, und 65 Patienten wurden in Teil 2 aufgenommen. Davon haben 49 (75 %) Patienten die Studie abgeschlossen, und bei 27 (42 %) Patienten wurde in Jahr 7 ein vollständiger IQ-Test (Full Scale IQ, FSIQ) durchgeführt.

Die Durchschnittindizes der diätetischen Kontrolle wurden für alle Altersgruppen zu jedem Zeitpunkt zwischen 133 µmol/l und 375 µmol/l Phenylalanin im Blut beibehalten. Zu Studienbeginn lagen der Bayley-III-Wert (102, SD = 9,1, n = 27), der WPPSI-III-Wert (101, SD = 11, n = 34) und der WISC-IV-Wert (113, SD = 9,8, n = 4) innerhalb des Durchschnittbereichs für die normative Population.

Bei den 62 Patienten, bei denen mindestens zwei FSIQ-Bewertungen durchgeführt wurden, lag das untere Konfidenzintervall von 95 % der durchschnittlichen Veränderung über einen Zeitraum von 2 Jahren mit -1,6 Punkten innerhalb der klinisch erwarteten Variation von ±5 Punkten. Bei der Sapropterin- Langzeittherapie bei Kindern unter 7 Jahren zeigten sich keine weiteren Nebenwirkungen.

Begrenzte Studien sind bei Patienten im Alter unter 4 Jahren mit BH4-Mangel durchgeführt worden, wobei eine andere Formulierung des gleichen Wirkstoffes (Sapropterin) oder eine nicht zugelassene BH4-Zubereitung verwendet wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Sapropterin wird nach oraler Gabe der aufgelösten Tablette resorbiert und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird 3 bis 4 Stunden nach Nüchterneinnahme erreicht. Die Resorptionsrate und das Ausmaß der Resorption von Sapropterin werden durch Nahrung beeinflusst. Die Resorption von Sapropterin ist nach einer fettreichen, hochkalorigen Mahlzeit höher als nach Nüchterneinnahme, was im Durchschnitt zu 40–85 % höheren maximalen Blutspiegeln führt, die 4 bis 5 Stunden nach der Anwendung erreicht werden.

Die absolute Bioverfügbarkeit oder die Bioverfügbarkeit nach oraler Anwendung beim Menschen sind nicht bekannt.

Verteilung

In präklinischen Studien wurde Sapropterin vornehmlich in die Nieren, die Nebennieren und in die Leber verteilt, was anhand von Gesamt- und reduzierten Biopterinkonzentrationen nachgewiesen wurde. In Ratten wurde nach der intravenösen Gabe von radioaktiv markiertem Sapropterin ein Übergang von Radioaktivität auf die Feten gefunden. Eine vollständige Ausscheidung des Biopterins in die Milch wurde bei Ratten nach intravenöser Applikation nachgewiesen. Keine Zunahme der Gesamtbiopterin-Konzentrationen, weder in den Feten noch in der Milch, zeigte sich bei Ratten nach oraler Gabe von 10 mg/kg Sapropterindihydrochlorid.

Biotransformation

Sapropterindihydrochlorid wird primär in der Leber zu Dihydrobiopterin und Biopterin verstoffwechselt. Da Sapropterindihydrochlorid eine synthetisch hergestellte Variante des natürlich vorkommenden 6R-BH4 ist, kann man begründet davon ausgehen, dass es demselben Metabolismus unterliegt, inklusive der zu 6R-BH4-Regeneration.

Elimination

Bei Ratten wird Sapropterindihydrochlorid nach intravenöser Applikation hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Nach oraler Applikation wird es hauptsächlich über den Faeces und nur eine kleine Menge mit dem Urin ausgeschieden.

Populationspharmakokinetik

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Sapropterin bei Patienten in einem Altersbereich von Geburt bis 49 Jahren zeigte, dass das Körpergewicht die einzige Kovariable darstellt, die wesentlich die Clearance oder das Verteilungsvolumen beeinflusst.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

In-vitro-Studien

In vitro hemmte Sapropterin weder CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4/5, noch induzierte es CYP1A2, 2B6 oder 3A4/5.

Nach einer *In-vitro*-Studie besteht die Möglichkeit, dass Sapropterindihydrochlorid das P- Glykoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) im Darm bei therapeutischer Dosierung hemmt. Zur Hemmung von BCRP ist eine höhere Darmkonzentration von Sapropterin erforderlich als zur Hemmung von P-gp, da die hemmende Wirkung im Darm für BCRP (IC50 = 267 µM) niedriger ist als für P-gp (IC50 = 158 µM).

In-vivo-Studien

Bei gesunden Studienteilnehmern hatte die Verabreichung einer Einzeldosis Sapropterin mit der maximalen therapeutischen Dosis von 20 mg/kg keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Digoxin (P-gp-Substrat), die gleichzeitig verabreicht wurde. Basierend auf den *In-vitro-* und *In-vivo-* Ergebnissen ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Gabe von Sapropterin die systemische Belastung durch Arzneimittel erhöht, die Substrate für BCRP sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie (ZNS, respiratorisch, kardiovaskulär, urogenital) und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Bei Ratten wurde nach chronischer oraler Gabe von Sapropterindihydrochlorid bei Expositionen, die der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis entsprachen oder etwas darüber lagen, eine erhöhte Inzidenz einer veränderten mikroskopischen Nierenmorphologie (Basophilie der Sammelrohre) beobachtet.

Sapropterin erwies sich als schwach mutagen in Bakterienzellen und ein Anstieg von Chromosomenaberrationen wurde in Lungen- und Ovarialzellen des chinesischen Hamsters festgestellt. Sapropterin zeigte jedoch keine genotoxischen Effekte im *In-vitro*-Test mit humanen Lymphozyten sowie auch in *In-vivo*-Maus-Mikronukleustests.

In einer Kanzerogenitätsstudie an Mäusen mit oraler Gabe in Dosierungen von bis zu 250 mg/kg/Tag (entspricht dem 12,5- bis 50-fachen des therapeutischen Dosisbereiches beim Menschen) wurde keine tumorigene Aktivität beobachtet.

Erbrechen wurde sowohl in den Studien zur Sicherheitspharmakologie als auch in den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe beobachtet. Das Erbrechen wird auf den pH-Wert der Lösung, die Sapropterin enthielt, zurückgeführt.

Es konnte kein klarer Anhaltspunkt für Teratogenität bei Ratten und Kaninchen bei Dosierungen, die ungefähr dem 3- und 10-fachen der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis, bezogen auf die Körperoberfläche, entsprachen, gefunden werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Crospovidon Typ A
Copovidon K 28
Ascorbinsäure (E300)
Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)
Riboflavin (E101)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Halten Sie die Flasche fest verschlossen, um sie vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss mit Schraubdeckel, die ein Trockenmittel (Siliciumdioxid) enthalten.

Jede Flasche enthält 30 oder 120 Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.
1 Flasche pro Karton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Vorbereitung und Handhabung

Sapropterin Dipharma lösliche Tabletten zum Einnehmen sollten in Wasser oder Apfelsaft gegeben und gerührt werden, bis sie sich auflösen. Die löslichen Tabletten können auch in eine kleine Menge weicher Nahrungsmittel (wie Apfelmus oder Pudding) gemischt werden. Das Präparat sollte innerhalb von 15 bis 20 Minuten nach dem Auflösen verabreicht werden.
Für die Gebrauchsanweisung siehe Abschnitt 4.2.

Verabreichung über eine Sonde zur enteralen Ernährung
Die verordnete Dosis von Sapropterin Dipharma lösliche Tabletten zum Einnehmen, aufgelöst in Wasser, kann über eine Sonde zur

enteralen Ernährung ≥4 Fr (französische Katheterskala) verabreicht werden. Im Falle der Verabreichung über eine Sonde zur enteralen Ernährung sollte die medizinische Fachkraft eine geeignete, im Handel erhältliche Sonde auswählen.
Nasogastrische Sonden zur Ernährung aus Polyvinylchlorid (PVC) und Polyurethan (PUR) sowie PEG-Sonden aus Silikon haben sich als kompatibel mit der oralen Lösung erwiesen. Die für den Verwendungszweck und die Altersgruppe geeignete Sondengröße beträgt 4 bis 18 Fr, d. h. kleine bis mittlere Sonden für die Ernährung von Kindern und Erwachsenen. Für die Verabreichung des Arzneimittels sind die Anweisungen des Herstellers der Sonde zur Ernährung zu befolgen. Um eine angemessene Dosierung zu gewährleisten, muss die Sonde zur enteralen Ernährung nach Verabreichung der oralen Lösung mit Wasser gespült werden. Die empfohlene Größe der Sonde zur enteralen Ernährung und das Spülvolumen zur Erreichung einer vollständigen Dosis sind in der nachstehenden Tabelle angegeben.

Tabelle 5: Empfohlene Größe der Sonde zur enteralen Ernährung und Spülvolumen

Empfohlene Schlauchgröße (Durchmesser)	Empfohlenes Spülvolumen (basierend auf dem Schlauch mit einer Länge von)
4 Fr	1 ml (50 cm)
8 Fr	10 ml (125 cm)
10 Fr	15 ml (100 cm)
18 Fr	40 ml (125 cm)

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16/02/2022

10. STAND DER INFORMATION

10/2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http:///www.ema.europe.euverfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig