1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sapropterin Dipharma 100 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Sapropterin Dipharma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sapropterin Dipharma 100 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Jeder Beutel enthält 100 mg Sapropterindihydrochlorid (sapropterin dihydrochloride), entsprechend 77 mg Sapropterin.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung
Jeder Beutel enthält 0,3 mmol (11,7 mg) Kalium.

Sapropterin Dipharma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Jeder Beutel enthält 500 mg Sapropterindihydrochlorid (sapropterin dihydrochloride), entsprechend 384 mg Sapropterin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jeder Beutel enthält 1,6 mmol (62,6 mg) Kalium.

Vollständig Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen .

Weißes bis hellgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sapropterin Dipharma wird bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit Phenylketonurie (PKU) zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie (HPA) angewendet, die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen (siehe Abschnitt 4.2).

Sapropterin Dipharma wird auch angewendet zur Behandlung einer Hyperphenylalaninämie (HPA) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit Tetrahydrobiopterin (BH4)-Mangel, die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Sapropterindihydrochlorid muss von einem in der Behandlung von PKU und BH4-Mangel erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Während der Einnahme dieses Arzneimittels ist eine aktive Kontrolle 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 Sapropterindihydrochlorid, sobald ein Ansprechen nachgewiesen ist, für eine Langzeitanwendung vorgesehen (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

PKU
Die Anfangsdosis von Sapropterin 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 Sapropterin 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.

Bei Patienten mit einem Gewicht über 20 kg sollte die nach Körpergewicht berechnete Tagesdosis auf den nächsten 100 mg-Wert auf- bzw. abgerundet werden.

Dosisanpassung
Die Behandlung mit Sapropterin kann die Phenylalaninblutspiegel unter den erwünschten therapeutischen Wert absenken. Eine Anpassung der Dosis von Sapropterin 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 Sapropterin 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 Sapropterin 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 Sapropterin behandelt werden und die Anwendung von Sapropterin 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 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.

Um die Resorption zu steigern, ist Sapropterin Dipharma zusammen mit einer Mahlzeit zu nehmen.

Patienten mit PKU sollten Sapropterin Dipharma als einmal tägliche Dosis erhalten, und zwar immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens.

Bei Patienten mit BH4-Mangel ist die Gesamttagesdosis in 2 oder 3 Gaben über den Tag verteilt zu geben.

Die Lösung sollte innerhalb von 30 Minuten nach der Zubereitung eingenommen werden. Nicht verwendete Lösung sollte nach der Anwendung entsorgt werden.

Die verordnete Dosis von Sapropterin Dipharma Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, aufgelöst in Wasser, kann über eine Sonde zur enteralen Ernährung ≥4 Fr (französische Katheterskala) verabreicht werden. Zur Verabreichung des Arzneimittels sind die Anweisungen des Herstellers der Sonde zur enteralen Ernährung zu befolgen. Um eine angemessene Dosierung zu gewährleisten, muss nach der Verabreichung der oralen Lösung die Sonde zur enteralen Ernährung mit Wasser gespült werden. Siehe Abschnitt 6.6 für weitere Einzelheiten.

Patienten mit einem Gewicht über 20 kg
Der Inhalt des (der) Beutel(s) ist in 60 bis 240 ml Wasser oder Apfelsaft zu geben und so lange zu rühren, bis er sich aufgelöst hat. Das Pulver zum Einnehmen kann auch in eine kleine Menge weicher Nahrungsmittel wie Apfelmus oder Pudding gemischt werden.

Kinder mit einem Gewicht bis zu 20 kg (nur Beutel mit 100 mg Pulver verwenden)
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.

Die erforderliche Anzahl an 100 mg-Beuteln ist in einer Menge Wasser oder Apfelsaft entsprechend den Angaben in den Tabellen 1–4 auf Grundlage der verordneten Tagesdosis aufzulösen. Das Pulver zum Einnehmen kann 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 Einnahme 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 Beutel (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 30 Minuten als Pulverlösung 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 Beutel (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 30 Minuten als Pulverlösung 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 Beutel (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 30 Minuten als Pulverlösung 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 Beutel (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 30 Minuten als Pulverlösung entsorgen.

Zur Reinigung den Kolben aus dem Zylinder der oralen Dosierspritze herausziehen. Die beiden Teile der oralen Dosierspritze 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 weiter eine phenylalaninrestriktive Diät einhalten und sich regelmäßig klinischen Untersuchungen unterziehen (wie Überwachung der Spiegel von Phenylalanin und Tyrosin im Blut, der Nahrungsaufnahme und der psychomotorischen Entwicklung).

Niedrige Phenylalaninblutspiegel und Tyrosinspiegel

Anhaltende oder periodisch auftretende Fehlsteuerung des Phenylalanin-Tyrosin-L-Dihydroxy- phenylalanin (DOPA)-Abbauweges kann zu einer ungenügenden körpereigenen Protein- und Neurotransmittersynthese führen. Anhaltend niedrige Phenylalaninblutspiegel und Tyrosinspiegel während der Kindheit wurden mit einer Beeinträchtigung der geistigen Entwicklung in Verbindung gebracht. Eine wirksame Überwachung der diätetischen Phenylalanin- und der Gesamtproteinaufnahme ist während der Therapie mit Sapropterindihydrochlorid erforderlich, um eine adäquate Kontrolle der Phenylalaninblutspiegel und eine ausgewogene Ernährung sicherzustellen.

Erkrankungen

Im Krankheitsfall wird ein Arztbesuch empfohlen, da die Phenylalaninblutspiegel dann ansteigen können.

Krampfanfälle

Bei der Verordnung von Sapropterindihydrochlorid für Patienten, die mit Levodopa behandelt werden, ist Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Levodopa und Sapropterin bei Patienten mit BH4-Mangel wurden Fälle von Krampfanfällen, eine Exazerbation von Krampfanfällen sowie erhöhte Erregbarkeit und Reizbarkeit beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Therapieabbruch

Ein Rückfall, definiert als Anstieg der Phenylalaninblutspiegel über die Therapieausgangswerte hinaus, kann bei Therapieabbruch entstehen.

Kaliumgehalt

Sapropterin Dipharma 100 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Dieses Arzneimittel enthält 0,3 mmol (11,7 mg) Kalium pro Beutel. Zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Patienten, die eine kontrollierte Kaliumdiät einhalten müssen.

Sapropterin Dipharma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Dieses Arzneimittel enthält 1,6 mmol (62,6 mg) Kalium pro Beutel. Zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Patienten, die eine kontrollierte Kaliumdiät einhalten müssen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auch wenn bisher die gleichzeitige Anwendung von Dihydrofolat-Reduktase-Hemmern (z. B. Methotrexat, Trimethoprim) nicht untersucht worden ist, können diese Arzneimittel möglicherweise den BH4-Metabolismus beeinflussen. Vorsicht wird empfohlen, wenn solche Arzneimittel zusammen mit Sapropterindihydrochlorid eingenommen werden.

BH4 ist ein Co-Faktor der NO-Synthetase. Vorsicht wird empfohlen bei gleichzeitiger Anwendung von Sapropterindihydrochlorid mit allen Arzneimitteln, einschließlich solcher, die topisch angewendet werden, die eine Vasodilatation durch Beeinflussung des Stickstoffmonoxid (NO)-Abbaus oder seiner Wirkung hervorrufen, einschließlich klassischer NO-Donatoren (z. B. Glyceroltrinitrat (GTN), Isosorbiddinitrat (ISDN), Nitroprussidnatrium (SNP), Molsidomin), Phosphodiesteraseinhibitoren vom Typ 5 (PDE-5 Inhibitoren) und Minoxidil.

Vorsicht ist bei der Verordnung von Sapropterindihydrochlorid für Patienten angezeigt, die gleichzeitig mit Levodopa behandelt werden. Fälle von Krampfanfällen, einer Exazerbation von Krampfanfällen, erhöhter Erregbarkeit und Reizbarkeit wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Levodopa und Sapropterin bei Patienten mit BH4-Mangel beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Sapropterindihydrochlorid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Die verfügbaren Daten aus der *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study* zum erkrankungsassoziierten maternalen und/oder embryofetalen Risiko für eine mäßige Anzahl an Schwangerschaften und Lebendgeburten (zwischen 300–1.000) bei Frauen mit PKU haben gezeigt, dass unkontrollierte Phenylalaninspiegel oberhalb 600 µmol/l mit einer sehr hohen Inzidenz an neurologischen, kardialen und Wachstumsanomalien sowie fazialem Dysmorphismus assoziiert sind.

Die mütterlichen Phenylalaninblutspiegel müssen daher vor und während der Schwangerschaft streng kontrolliert werden. Falls die mütterlichen Phenylalaninspiegel vor und während der Schwangerschaft nicht streng kontrolliert werden, kann dies für Mutter und Fötus schädlich sein. 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 Sapropterindihydrochlorid sollte nur in Erwägung gezogen werden, falls eine strenge diätetische Behandlung die Phenylalaninblutspiegel nicht adäquat absenkt. Bei der Verschreibung 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 älter, die in den klinischen Studien mit Sapropterindihydrochlorid (5 bis 20 mg/kg/Tag) behandelt wurden, traten unerwünschte Reaktionen auf. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen sind Kopfschmerzen und Rhinorrhöe.
In einer weiteren klinischen Studie traten bei etwa 30 % der 27 Kinder unter 4 Jahren, die mit Sapropterindihydrochlorid (10 oder 20 mg/kg/Tag) behandelt wurden, unerwünschte Wirkungen auf. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen sind "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 dem 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 -Regeneration (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 ei-

nem 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 Verbindung 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 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)
Kaliumcitrat (E332)
Sucralose (E955)
Ascorbinsäure (E300)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus Polyethylenterephthalat, Aluminium und Polyethylenlaminat, auf vier Seiten heiß versiegelt. In der Ecke des Beutels befindet sich eine innere Aufreißkerbe, die das Öffnen des Beutels erleichtert.

Jede Packung enthält 30 Beutel.

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 Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen wird in Wasser oder Apfelsaft eingerührt, bis es sich auflöst. Das Pulver zum Einnehmen kann auch in eine kleine Menge weicher Nahrungsmittel (wie Apfelmus oder Pudding) gemischt werden. Nach der Auflösung in Wasser hat Sapropterin Dipharma Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen ein

durchsichtiges, farbloses bis gelbes Aussehen. Das Präparat sollte innerhalb von 30 Minuten nach dem Auflösen verabreicht werden.Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 4.2.

Verabreichung über eine Sonde zur enteralen Ernährung
Die verordnete Dosis von Sapropterin Dipharma Pulver zur Herstellung einer Dosis 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/1/21/1620/003 100 mg Beutel
EU/1/21/1620/004 500 mg Beutel

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16/02/2022

10. STAND DER INFORMATION

10/2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig