

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 Facharzt 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 nichtzufriedenstellende 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 $\geq 30\%$ 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)	Auflösungsvolumen (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)	Auflösungsvolumen (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 Lösungsvolumen (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 Lösungsvolumen (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 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 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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 suprathérapeutischen 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 \pm SD für die Phenylalaninblutspiegel von $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ beziehungsweise $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. Die durchschnittliche Abnahme \pm SD gegenüber dem Ausgangswert der Phenylalaninblutspiegel am Ende der 6-wöchigen Studienperiode betrug $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ in der mit Sapropterin behandelten Gruppe ($n = 41$) verglichen mit einer Zunahme von $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ in der Placebo-Gruppe ($n = 47$) ($p < 0,001$). Unter den Patienten mit Ausgangswerten für die Phenylalaninblutspiegel von $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, 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 $< 600 \mu\text{mol/l}$ ($p = 0,012$).

An einer gesonderten 10-wöchigen, placebokontrollierten Studie nahmen 45 Patienten mit PKU teil, deren Phenylalaninblutspiegel durch eine phenylalaninrestriktive Ernährung (Phenylalaninblutspiegel $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ 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 \pm SD bezogen auf den Ausgangswert der Phenylalaninblutspiegel innerhalb der Gruppe betrug $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). 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 $< 360 \mu\text{mol/l}$ 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 \pm SD der diätetischen Phenylalanintoleranz betrug $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/Tag}$ in der mit 20 mg/kg Sapropterindihydrochlorid pro Tag behandelten Gruppe, verglichen mit $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/Tag}$ in der Placebo-Gruppe ($p = 0,006$). In der mit Sapropterin behandelten Gruppe betrug die durchschnittliche diätetische Gesamtphenylalanintoleranz \pm SD $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/Tag}$ unter Behandlung mit 20 mg/kg/Tag Sapropterindihydrochlorid verglichen mit $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/Tag}$ 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 $120\text{--}360 \mu\text{mol/l}$ (definiert als ≥ 120 bis $< 360 \mu\text{mol/l}$) 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 $\mu\text{mol/l}$) – 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 ($\text{IQ} < 80$) 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 Durchschnittsindizes der diätetischen Kontrolle wurden für alle Altersgruppen zu jedem Zeitpunkt zwischen 133 $\mu\text{mol/l}$ und 375 $\mu\text{mol/l}$ 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 Durchschnittsbereichs 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 Nüchtereinnahme 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 Nüchtereinnahme, 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)
Natriumstearyl fumarat (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

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

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 nichtzufriedenstellende 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 $\geq 30\%$ 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)	Auflösungsvolumen (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)	Auflösungsvolumen (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)	Auflösungsvolumen (ml)	Anzuwendendes Lösungsvolumen (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)	Auflösungsvolumen (ml)	Anzuwendendes Lösungsvolumen (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-Dihydroxyphenylalanin (DOPA)-Abbaupfades 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 Therapieausgangswertehinaus, 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 Rhinorrhö. 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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 suprathérapeutischen 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 \pm SD für die Phenylalaninblutspiegel von $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ beziehungsweise $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. Die durchschnittliche Abnahme \pm SD gegenüber dem Ausgangswert der Phenylalaninblutspiegel am Ende der 6-wöchigen Studienperiode betrug $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ in der mit Sapropterin behandelten Gruppe ($n = 41$) verglichen mit einer Zunahme von $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ in der Placebo-Gruppe ($n = 47$) ($p < 0,001$). Unter den Patienten mit Ausgangswerten für die Phenylalaninblutspiegel von $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, 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 $< 600 \mu\text{mol/l}$ ($p = 0,012$).

An einer gesonderten 10-wöchigen, placebokontrollierten Studie nahmen 45 Patienten mit PKU teil, deren Phenylalaninblutspiegel durch eine phenylalaninrestriktive Ernährung (Phenylalaninblutspiegel $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ 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 \pm SD bezogen auf den Ausgangswert der Phenylalaninblutspiegel innerhalb der Gruppe betrug $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). 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 $< 360 \mu\text{mol/l}$ 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 \pm SD der diätetischen Phenylalanintoleranz betrug $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/Tag}$ in der mit 20 mg/kg Sapropterindihydrochlorid pro Tag behandelten Gruppe, verglichen mit $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/Tag}$ in der Placebo-Gruppe ($p = 0,006$). In der mit Sapropterin behandelten Gruppe betrug die durchschnittliche diätetische Gesamtphenylalanintoleranz \pm SD $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/Tag}$ unter Behandlung mit 20 mg/kg/Tag Sapropterindihydrochlorid verglichen mit $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/Tag}$ 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 $120\text{--}360 \mu\text{mol/l}$ (definiert als ≥ 120 bis $< 360 \mu\text{mol/l}$) 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 $\mu\text{mol/l}$) – 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 ($\text{IQ} < 80$) 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 Durchschnittsindizes der diätetischen Kontrolle wurden für alle Altersgruppen zu jedem Zeitpunkt zwischen 133 $\mu\text{mol/l}$ und 375 $\mu\text{mol/l}$ Phenylalanin im Blut beibehalten. Zu Studienbeginn lagen der Bayley-III-Wert (102, $\text{SD} = 9,1$, $n = 27$), der WPPSI-III-Wert (101, $\text{SD} = 11$, $n = 34$) und der WISC-IV-Wert (113, $\text{SD} = 9,8$, $n = 4$) innerhalb des Durchschnittsbereichs 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, entsprechen, 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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Depo-Pack S.r.l.
Via Giovanni Morandi 28
21047 Saronno (VA)
Italien

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist (sind), angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [**Periodic Safety Update Reports (PSURs)**]

Die Anforderungen für die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der Liste der Referenzdaten der Union (EURD-Liste) gemäß Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG sowie in allen späteren Aktualisierungen enthalten, die auf dem europäischen Webportal für Arzneimittel veröffentlicht wurden.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UNDWIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die erforderlichen Pharmakovigilanz-Tätigkeiten und -Eingriffe durch, die im vereinbarten RMP in Modul 1.8.2 der Genehmigung für das Inverkehrbringen und in allen vereinbarten späteren Aktualisierungen des RMP aufgeführt sind.

Es sollte ein aktualisierter RMP vorgelegt werden:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG AUF DEM BEHÄLTNIS
UMKARTON UND FLASCHENETIKETT**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sapropterin Dipharma 100 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
sapropterin dihydrochloride

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Sapropterindihydrochlorid entsprechend 77 mg Sapropterin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

30 Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.
120 Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Halten Sie die Flasche fest verschlossen, um sie vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

(nur Karton)
Sapropterin Dipharma 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

(nur Karton)
2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

(nur Karton)
PC {Nummer}
SN {Nummer}
NN {Nummer}

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 100 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sapropterin Dipharma 100 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
sapropterin dihydrochloride

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 100 mg Sapropterindihydrochlorid entsprechend 77 mg Sapropterin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Kalium. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

30 Beutel.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

Einweg-Beutel.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1620/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Sapropterin Dipharma 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer}
SN {Nummer}
NN {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BEUTEL 100 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sapropterin Dipharma 100 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
sapropterin dihydrochloride

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zum Einnehmen

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 500 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sapropterin Dipharma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

sapropterin dihydrochloride

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 500 mg Sapropterindihydrochlorid entsprechend 384 mg Sapropterin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Kalium. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

30 Beutel.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

Einweg-Beutel.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1620/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Sapropterin Dipharma 500 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer}
SN {Nummer}
NN {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BEUTEL 500 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sapropterin Dipharma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

sapropterin dihydrochloride

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Sapropterin Dipharma 100 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Sapropterindihydrochlorid (sapropterin dihydrochloride)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Sapropterin Dipharma und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sapropterin Dipharma beachten?
3. Wie ist Sapropterin Dipharma einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sapropterin Dipharma aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Sapropterin Dipharma und wofür wird es angewendet?

Sapropterin Dipharma enthält den Wirkstoff Sapropterin. Dies ist eine synthetisch hergestellte Kopie einer körpereigenen Substanz, die Tetrahydrobiopterin (BH4) genannt wird. BH4 wird im Körper gebraucht, um eine Aminosäure namens Phenylalanin nutzen zu können, um daraus eine andere Aminosäure herstellen zu können, die Tyrosin heißt.

Sapropterin Dipharma wird zur Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) oder Phenylketonurie (PKU) bei Patienten aller Altersgruppen eingesetzt. HPA und PKU sind auf abnorm hohe Phenylalaninwerte im Blut zurückzuführen, die schädlich sein können. Sapropterin Dipharma senkt diese Werte bei einigen Patienten, die auf BH4 ansprechen, und kann dazu beitragen, die Menge an Phenylalanin zu erhöhen, die mit der Nahrung aufgenommen werden kann.

Dieses Arzneimittel wird außerdem zur Behandlung einer angeborenen Erkrankung, des sog. BH4-Mangels, bei Patienten in jedem Alter eingesetzt, bei der der Körper nicht in der Lage ist, genügend BH4 herzustellen. Aufgrund der sehr niedrigen BH4-Spiegel kann Phenylalanin nicht richtigverwertet werden, und es kommt zum Anstieg seiner Konzentration, was schädliche Effekte nach sich zieht. Durch Ersatz von BH4, das der Körper nicht produzieren kann, mindert Sapropterin Dipharma den schädlichen Überschuss an Phenylalanin im Blut und steigert die Toleranz gegenüber mit der Nahrung zugeführtem Phenylalanin.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sapropterin Dipharma beachten?

Sapropterin Dipharma darf nicht eingenommen werden,

wenn Sie allergisch gegen Sapropterin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Sapropterin Dipharma einnehmen, insbesondere:

- wenn Sie 65 Jahre oder älter sind
- wenn Sie Probleme mit Ihren Nieren oder Ihrer Leber haben

- wenn Sie krank sind. Eine Rücksprache mit Ihrem Arzt wird im Falle einer Erkrankung empfohlen, da die Phenylalaninblutspiegel dann ansteigen können
- wenn Sie zu Krampfanfällen neigen

Wenn Sie mit Sapropterin Dipharma behandelt werden, wird Ihr Arzt Ihr Blut untersuchen, um festzustellen, wie viel Phenylalanin und Tyrosin es enthält. Sofern erforderlich, wird er beschließen, Ihre Sapropterin Dipharma Dosis oder Ihre Diät anzupassen.

Sie müssen, wie von Ihrem Arzt empfohlen, Ihre Diät fortführen. Verändern Sie Ihre Diät nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt. Auch wenn Sie Sapropterin Dipharma einnehmen, können bei Ihnen schwere neurologische Störungen auftreten, falls Ihre Phenylalaninblutspiegel nicht richtig eingestellt sind.

Während Ihrer Behandlung mit Sapropterin Dipharma wird Ihr Arzt die Phenylalaninspiegel in Ihrem Blut weiterhin häufig überprüfen, **um sicherzustellen, dass Ihre Phenylalaninblutspiegel weder zu hoch noch zu niedrig sind.**

Einnahme von Sapropterin Dipharma zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Insbesondere sollten Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Folgendes einnehmen

- Levodopa (zur Behandlung der Parkinson-Krankheit)
- Arzneimittel zur Behandlung von Krebs (z. B. Methotrexat)
- Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (z. B. Trimethoprim)
- Arzneimittel, die eine Erweiterung der Blutgefäße bewirken (wie Glyceryltrinitrat (GTN), Isosorbiddinitrat (ISDN), Natriumnitroprussid (SNP), Molsidomin, Minoxidil)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, wird Ihnen Ihr Arzt sagen, wie Sie Ihre Phenylalaninspiegel angemessen kontrollieren. Wenn der Phenylalaninspiegel vor oder nach Beginn der Schwangerschaft nicht strikt überwacht wird, kann dies schädlich für Sie und Ihr Kind sein. Ihr Arzt wird die diätetische Beschränkung der Phenylalaninaufnahme vor und während der Schwangerschaft überwachen.

Wenn die strenge Diät die Phenylalaninspiegel in Ihrem Blut nicht ausreichend absenkt, wird Ihr Arzt abwägen, ob Sie dieses Arzneimittel einnehmen müssen.

Während der Stillzeit sollen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Sapropterin Dipharma die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

Sapropterin Dipharma enthält Natrium

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

3. Wie ist Sapropterin Dipharma einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung bei PKU

Die empfohlene Anfangsdosis von Sapropterin Dipharma bei Patienten mit PKU beträgt 10 mg pro kg Körpergewicht. Nehmen Sie Sapropterin Dipharma einmal täglich ein, zusammen mit einer Mahlzeit,

um die Resorption zu steigern, und immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens. Ihr Arzt wird eventuell Ihre Dosis anpassen, üblicherweise zwischen 5 und 20 mg pro kg Körpergewicht pro Tag, abhängig von Ihrer Situation.

Dosierung bei BH4-Mangel

Die empfohlene Anfangsdosis von Sapropterin Dipharma bei Patienten mit BH4-Mangel beträgt 2 bis 5 mg pro kg Körpergewicht. Nehmen Sie Sapropterin Dipharma mit einer Mahlzeit ein, um die Resorption zu steigern. Nehmen Sie die Gesamttagesdosis auf 2 oder 3 über den Tag verteilte Dosen ein. Ihr Arzt wird eventuell Ihre Dosis anpassen, bis zu 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag, abhängig von Ihrer Situation.

Die untenstehende Tabelle zeigt beispielhaft, wie eine richtige Dosis berechnet wird:

Körpergewicht (kg)	Anzahl der (100 mg) Tabletten (Dosis 10 mg/kg)	Anzahl der (100 mg) Tabletten (Dosis 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Art der Anwendung

Patienten mit PKU nehmen die Gesamttagesdosis einmal täglich zur gleichen Tageszeit ein, vorzugsweise morgens.

Patienten mit BH4-Mangel nehmen die Gesamttagesdosis in 2 oder 3 Gaben über den Tag verteilt ein.

Anwendung bei allen Patienten

Geben Sie, wie unten genau beschrieben, die verordnete Anzahl Tabletten in ein Glas oder einen Becher mit Wasser oder Apfelsaft und rühren Sie so lange, bis sich diese aufgelöst haben.

Es kann einige Minuten dauern, bis sich die Tabletten aufgelöst haben. Um das Auflösen der Tabletten zu beschleunigen, können Sie sie zerkleinern. In der Lösung können kleine Teilchen sichtbar sein, die jedoch nicht die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinträchtigen.

Trinken Sie die zubereitete Lösung von Sapropterin Dipharma zusammen mit einer Mahlzeit innerhalb von 15 bis 20 Minuten nach Zubereitung.

Sapropterin Dipharma Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen können auch zerkleinert und dann in eine kleine Menge weicher Nahrungsmittel, wie Apfelmus oder Pudding, gemischt werden.

Falls erforderlich, können Sapropterin Dipharma Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen über eine Sonde zur enteralen Ernährung verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal, wie Sie dies tun können.

Anwendung bei Patienten mit einem Gewicht über 20 kg

Geben Sie die Tabletten in ein Glas oder einen Becher mit Wasser oder Apfelsaft (60 bis 240 ml) oder eine kleine Menge weicher Lebensmittel und rühren Sie solange, bis sie sich aufgelöst haben.

Anwendung bei Kindern mit einem Gewicht bis zu 20 kg

Die Dosis berechnet sich nach dem Körpergewicht, das sich mit dem Wachstum Ihres Kindes verändert. Ihr Arzt informiert Sie darüber:

- wie viele Sapropterin Dipharma-Tabletten Sie für eine Dosis benötigen,
- wie viel Wasser oder Apfelsaft für das Auflösen einer Sapropterin Dipharma-Dosis erforderlich ist,
- wie viel Lösung Sie Ihrem Kind geben müssen, damit es die verordnete Dosis erhält.

Ihr Kind sollte die Lösung zusammen mit einer Mahlzeit trinken.

Geben Sie Ihrem Kind die verordnete Menge an Lösung innerhalb von 15 bis 20 Minuten nach Zubereitung. Können Sie Ihrem Kind die Dosis nicht innerhalb von 15 bis 20 Minuten nach dem Auflösen der Tabletten geben, müssen Sie eine neue Lösung zubereiten, da eine nicht verwendete Lösung nach Ablauf von 20 Minuten nicht mehr verabreicht werden darf. 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.

Benötigte Gegenstände für die Zubereitung und Gabe der Sapropterin Dipharma-Dosis für Ihr Kind

- Die für eine Dosis erforderliche Anzahl an Sapropterin Dipharma Tabletten.
- Ein Messbecher mit Markierungen bei 20, 40, 60 und 80 ml.
- Ein Glas oder ein Becher.
- Ein kleiner Löffel bzw. ein sauberes Gerät zum Umrühren.
- Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (mit 1-ml-Markierungen) (eine 10-ml-Spritze für die Gabe einer Dosis von bis zu 10 ml oder eine 20-ml-Spritze für die Gabe einer Dosis von mehr als 10 ml).

Fragen Sie Ihren Arzt nach dem Messbecher für das Auflösen der Tabletten und nach der oralen 10-ml- oder 20-ml-Dosierspritze, falls Ihnen diese Gegenstände nicht vorliegen.

Schritte zur Zubereitung und Einnahme Ihrer Dosis:

- Legen Sie die verordnete Anzahl an Tabletten in den Messbecher und fügen Sie die von Ihrem Arzt angegebene Menge Wasser oder Apfelsaft hinzu (zum Beispiel 20 ml für das Auflösen einer Sapropterin Dipharma Tablette). Vergewissern Sie sich, dass die Flüssigkeitsmenge der von Ihrem Arzt verordneten Menge entspricht. Rühren Sie die Mischung mit einem kleinen Löffel bzw. einem sauberen Gerät, bis sich die Tabletten aufgelöst haben.
- Falls Ihr Arzt Sie angewiesen hat, Ihrem Kind nur einen Teil der Lösung zu geben, halten Sie die Spitze der oralen Dosierspritze in den Messbecher. Entnehmen Sie die von Ihrem Arzt verordnete Menge, indem Sie langsam den Kolben zurückziehen.
- Überführen Sie dann die gesamte Lösung aus der Dosierspritze in ein Glas oder einen Becher für die Einnahme, indem Sie langsam den Kolben wieder hineindrücken. Wenn Ihr Arzt Sie beispielsweise angewiesen hat, zwei Sapropterin Dipharma Tabletten in 40 ml Wasser oder Apfelsaft aufzulösen und Ihrem Kind 30 ml zu geben, müssen Sie die orale 20-ml-Dosierspritze zweimal verwenden, um 30 ml [z. B. 20 ml + 10 ml] Lösung aufzuziehen und in ein Glas oder einen Becher für die Einnahme zu überführen. Verwenden Sie eine orale 10-ml-Dosierspritze für die Gabe einer Dosis von bis zu 10 ml oder eine 20-ml-Dosierspritze für die Gabe einer Dosis von mehr als 10 ml.
- Falls Ihr Kind zu klein ist, um aus einem Glas oder Becher zu trinken, können Sie die Lösung direkt mit der oralen Dosierspritze geben. Entnehmen Sie das verordnete Lösungsvolumen aus dem Messbecher und führen Sie die Spitze der oralen Dosierspritze in den Mund Ihres Kindes. Halten Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen gegen die Innenseite einer Wange. Drücken Sie den Kolben langsam nach unten, sodass immer nur eine kleine Menge austritt, bis die gesamte Lösung in der oralen Dosierspritze verabreicht ist.
- Jede nicht verabreichte Lösung ist zu entsorgen. Ziehen Sie den Kolben aus dem Zylinder der oralen Dosierspritze. Waschen Sie beide Teile der oralen Dosierspritze und den Messbecher mit warmem Wasser und lassen Sie sie an der Luft trocknen. Wenn die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen trocken ist, schieben Sie den Kolben wieder in den Zylinder. Bewahren Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und den Messbecher bis zur nächsten Anwendung auf.

Wenn Sie eine größere Menge von Sapropterin Dipharma eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge Sapropterin Dipharma eingenommen haben als verordnet, könnte dies zu Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Schwindel führen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine höhere Dosis Sapropterin Dipharma eingenommen haben als verordnet.

Wenn Sie die Einnahme von Sapropterin Dipharma vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Nehmen Sie die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein.

Wenn Sie die Einnahme von Sapropterin Dipharma abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Sapropterin Dipharma nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da dadurch Ihr Phenylalaninblutspiegel ansteigen kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es wurde über einige wenige Fälle von allergischen Reaktionen (wie Hautausschlag und schwere Reaktionen) berichtet. Ihre Häufigkeit ist unbekannt (die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Wenn Sie an roten, juckenden, erhabenen Stellen auf der Haut (Quaddeln), einer laufenden Nase, an schnellem oder unregelmäßigem Puls, einem Anschwellen von Zunge und Rachen, unter Niesen, Keuchen, schweren Atembeschwerden oder Schwindelgefühl leiden, ist bei Ihnen möglicherweise eine schwere allergische Reaktion auf das Arzneimittel aufgetreten. Wenn Sie diese Symptome bemerken, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Patienten betreffen)
Kopfschmerzen oder laufende Nase.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)
Halsschmerzen, verstopfte Nase, Husten, Durchfall, Erbrechen, Magenschmerzen, ein zu niedriger Phenylalaninspiegel bei Bluttests, Verdauungsstörungen (Indigestion) und sich krank fühlen (Übelkeit) (siehe Abschnitt 2: „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Gastritis (Entzündung der Magenschleimhaut), Oesophagitis (Entzündung der Speiseröhrenschleimhaut).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Sapropterin Dipharma aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel außerhalb der Sicht und Reichweite von Kindern auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Halten Sie die Flasche fest verschlossen, um sie vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht über das Abwasser oder den Hausmüll. Fragen Sie Ihren

Apotheker, wie Sie Arzneimittel, die Sie nicht mehr verwenden, entsorgen können. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Sapropterin Dipharma enthält

- Der Wirkstoff ist Sapropterindihydrochlorid. Jede Tablette enthält 100 mg Sapropterindihydrochlorid (entsprechend 77 mg Sapropterin).
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Crospovidon Typ A, Copovidon K 28, Ascorbinsäure (E300), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.), Riboflavin (E101), hochdisperses Siliciumdioxid (E551). Siehe Abschnitt 2. "Sapropterin Dipharma enthält Natrium".

Wie Sapropterin Dipharma aussieht und Inhalt der Packung

Sapropterin Dipharma 100 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen sind fast weiße bis hellgelbe, ca. 10 mm x 3,65 mm große, runde Tabletten mit der Prägung "11" auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe ist nicht zum Brechen der Tablette bestimmt.

Es ist in Flaschen mit kindergesichertem Verschluss mit Schraubdeckel erhältlich, die ein Trockenmittel (Siliciumdioxid) enthalten. Packungen mit 30 und 120 Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Depo-Pack S.r.l.
Via Giovanni Morandi 28
21047 Saronno (VA)
Italien

oder

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur zu finden: <http://www.ema.europa.eu>

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Sapropterin Dipharma 100 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Sapropterin Dipharma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum einnehmen Sapropterindihydrochlorid (sapropterin dihydrochloride)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Sapropterin Dipharma und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sapropterin Dipharma beachten?
3. Wie ist Sapropterin Dipharma einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sapropterin Dipharma aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Sapropterin Dipharma und wofür wird es angewendet?

Sapropterin Dipharma enthält den Wirkstoff Sapropterin. Dies ist eine synthetisch hergestellte Kopie einer körpereigenen Substanz, die Tetrahydrobiopterin (BH4) genannt wird. BH4 wird im Körper gebraucht, um eine Aminosäure namens Phenylalanin nutzen zu können, um daraus eine andere Aminosäure herstellen zu können, die Tyrosin heißt.

Sapropterin Dipharma wird zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie (HPA) oder der Phenylketonurie (PKU) bei Patienten jeden Alters angewandt. HPA und PKU führen zu abnorm hohen Phenylalaninblutspiegeln, was schädlich sein kann. Sapropterin Dipharma senkt diese Spiegel bei einigen Patienten, die auf BH4 ansprechen, und kann dazu beitragen, dass die Menge an Phenylalanin, die mit der Nahrung zugeführt werden kann, gesteigert werden kann.

Dieses Arzneimittel wird außerdem zur Behandlung einer angeborenen Erkrankung, des sog. BH4-Mangels, bei Patienten in jedem Alter eingesetzt, bei der der Körper nicht in der Lage ist, genügend BH4 herzustellen. Aufgrund der sehr niedrigen BH4-Spiegel kann Phenylalanin nicht richtigverwertet werden, und es kommt zum Anstieg seiner Konzentration, was schädliche Effekte nach sich zieht. Durch Ersatz von BH4, das der Körper nicht produzieren kann, mindert Sapropterin Dipharma den schädlichen Überschuss an Phenylalanin im Blut und steigert die Toleranz gegenüber mit der Nahrung zugeführtem Phenylalanin.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sapropterin Dipharma beachten?

Sapropterin Dipharma darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Sapropterin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Sapropterin Dipharma einnehmen,

insbesondere:

- wenn Sie 65 Jahre oder älter sind
- wenn Sie Probleme mit Ihren Nieren oder Ihrer Leber haben
- wenn Sie krank sind. Eine Rücksprache mit Ihrem Arzt wird im Falle einer Erkrankung empfohlen, da die Phenylalaninblutspiegel dann ansteigen können
- wenn Sie zu Krampfanfällen neigen

Wenn Sie mit Sapropterin Dipharma behandelt werden, wird Ihr Arzt Ihr Blut untersuchen, um festzustellen, wie viel Phenylalanin und Tyrosin es enthält. Sofern erforderlich, wird er beschließen, Ihre Sapropterin Dipharma Dosis oder Ihre Diät anzupassen.

Sie müssen, wie von Ihrem Arzt empfohlen, Ihre Diät fortführen. Verändern Sie Ihre Diät nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt. Auch wenn Sie Sapropterin Dipharma einnehmen, können bei Ihnen schwere neurologische Störungen auftreten, falls Ihre Phenylalaninblutspiegel nicht richtig eingestellt sind.

Während Ihrer Behandlung mit Sapropterin Dipharma wird Ihr Arzt die Phenylalaninspiegel in Ihrem Blut weiterhin häufig überprüfen, **um sicherzustellen, dass Ihre Phenylalaninblutspiegel weder zu hoch noch zu niedrig sind.**

Einnahme von Sapropterin Dipharma zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt insbesondere für folgende Arzneimittel:

- Levodopa (angewandt zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit)
- Arzneimittel zur Krebsbehandlung (z. B. Methotrexat)
- Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen (z. B. Trimethoprim)
- Arzneimittel zur Gefäßerweiterung (wie Glyceroltrinitrat (GTN), Isosorbiddinitrat (ISDN), Nitroprussidnatrium (SNP), Molsidomin, Minoxidil).

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, wird Ihnen Ihr Arzt sagen, wie Sie Ihre Phenylalaninspiegel angemessen kontrollieren. Wenn der Phenylalaninspiegel vor oder nach Beginn der Schwangerschaft nicht strikt überwacht wird, kann dies schädlich für Sie und Ihr Kind sein. Ihr Arzt wird die diätetische Beschränkung der Phenylalaninaufnahme vor und während der Schwangerschaft überwachen.

Wenn die strenge Diät die Phenylalaninspiegel in Ihrem Blut nicht ausreichend absenkt, wird Ihr Arzt abwägen, ob Sie dieses Arzneimittel einnehmen müssen.

Während der Stillzeit sollen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Sapropterin Dipharma die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

Sapropterin Dipharma enthält Kalium

Sapropterin Dipharma 100 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Dieses Arzneimittel enthält 0,3 mmol (11,7 mg) Kalium pro Beutel. Wenn Sie an eingeschränkter Nierenfunktion leiden oder eine kontrollierte Kalium-Diät (Diät mit niedrigem Kaliumgehalt) einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Sapropterin Dipharma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Dieses Arzneimittel enthält 1,6 mmol (62,6 mg) Kalium pro Beutel.

Wenn Sie an eingeschränkter Nierenfunktion leiden oder eine kontrollierte Kalium-Diät (Diät mit

niedrigem Kaliumgehalt) einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie ist Sapropterin Dipharma einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sapropterin Dipharma 500 mg ist nur zur Anwendung bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 25 kg bestimmt.

Dosierung bei PKU

Die empfohlene Anfangsdosis von Sapropterin Dipharma bei Patienten mit PKU beträgt 10 mg pro kg Körpergewicht. Nehmen Sie Sapropterin Dipharma einmal täglich ein, zusammen mit einer Mahlzeit, um die Resorption zu steigern, und immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens. Ihr Arzt wird eventuell Ihre Dosis anpassen, üblicherweise zwischen 5 und 20 mg pro kg Körpergewicht pro Tag, abhängig von Ihrer Situation.

Dosierung bei BH4-Mangel

Die empfohlene Anfangsdosis von Sapropterin Dipharma bei Patienten mit BH4-Mangel beträgt 2 bis 5 mg pro kg Körpergewicht. Nehmen Sie Sapropterin Dipharma mit einer Mahlzeit ein, um die Resorption zu steigern. Nehmen Sie die Gesamttagesdosis auf 2 oder 3 über den Tag verteilte Dosen ein. Ihr Arzt wird eventuell Ihre Dosis anpassen, bis zu 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag, abhängig von Ihrer Situation.

Die untenstehende Tabelle zeigt beispielhaft, wie eine richtige Dosis berechnet wird:

Körpergewicht (kg)	Anzahl der 100 mg Beutel (Dosis 10 mg/kg)	Anzahl der 100 mg Beutel(Dosis 20 mg/kg)	Anzahl der 500 mg Beutel(Dosis 10 mg/kg)	Anzahl der 500 mg Beutel(Dosis 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

Art der Anwendung

Patienten mit PKU nehmen die Gesamttagesdosis einmal täglich zur gleichen Tageszeit ein, vorzugsweise morgens.

Patienten mit BH4-Mangel nehmen die Gesamttagesdosis in 2 oder 3 Gaben über den Tag verteilt ein.

Anwendung bei Patienten mit einem Gewicht über 20 kg

Stellen Sie sicher, dass Sie wissen, welche Dosis Sapropterin Dipharma Pulver Ihr Arzt verordnet hat.

Sapropterin Dipharma 100 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Für höhere Dosen kann Ihr Arzt auch Sapropterin Dipharma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen verordnen.

Sapropterin Dipharma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

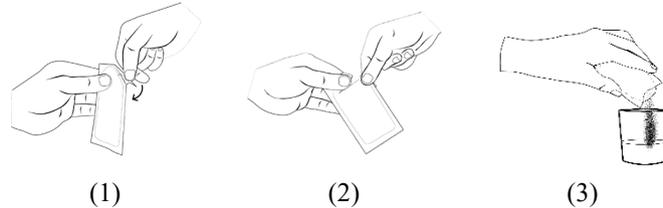
Für die genaue Dosis kann Ihnen Ihr Arzt auch Sapropterin Dipharma 100 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen verschreiben.

Stellen Sie sicher, dass Sie wissen, ob Sie Sapropterin Dipharma 100 mg oder 500 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen oder beide Arzneimittel zur Vorbereitung Ihrer Dosis verwenden sollen.

Öffnen Sie den/die Beutel erst, wenn Sie ihn/sie verwenden möchten.

Vorbereitung des Beutels/der Beutel

- Öffnen Sie den/die Beutel mit Sapropterin Dipharma Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen durch Falten (1) und Aufreißen (2) oder Schneiden an der gestrichelten Linie im oberen Teil des Beutels.
- Entleeren (3) Sie den Inhalt des Beutels/der Beutel in 60 ml bis 240 ml Wasser oder Apfelsaft. Nach dem Auflösen von Sapropterin Dipharma Pulver in Wasser muss die Lösung klar, farblos bis gelb sein. Das Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen kann auch in eine kleine Menge weicher Nahrungsmittel wie Apfelmus oder Pudding gemischt werden.



Einnahme des Arzneimittels

- Trinken Sie die Lösung oder nehmen Sie die Mischung innerhalb von 30 Minuten ein. Falls erforderlich, kann Sapropterin Dipharma Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen über eine Sonde zur enteralen Ernährung verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal, wie Sie dies tun können.

Anwendung bei Kindern mit einem Gewicht bis zu 20 kg

Bei Kindern mit einem Gewicht bis zu 20 kg sollten für die Zubereitung von Sapropterin Dipharma nur die 100 mg Beutel verwendet werden.

Die Dosis berechnet sich nach dem Körpergewicht, das sich mit dem Wachstum Ihres Kindes verändert. Ihr Arzt informiert Sie darüber:

- wie viele Sapropterin Dipharma 100 mg-Beutel Sie für eine Dosis benötigen,
- wie viel Wasser oder Apfelsaft für das Auflösen einer Sapropterin Dipharma Dosis erforderlich ist,
- wie viel Lösung Sie Ihrem Kind geben müssen, damit es die verordnete Dosis erhält.

Ihr Kind sollte die Lösung zusammen mit einer Mahlzeit trinken.

Geben Sie Ihrem Kind die verordnete Menge an Lösung innerhalb von 30 Minuten nach Zubereitung. Können Sie Ihrem Kind die Dosis nicht innerhalb von 30 Minuten nach Zubereitung des Pulvers geben, müssen Sie eine neue Lösung zubereiten, da eine nicht verwendete Lösung nach Ablauf von 30 Minuten nicht mehr verabreicht werden darf. Falls erforderlich, kann Sapropterin Dipharma Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen über eine Sonde zur enteralen Ernährung verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal, wie Sie dies tun können.

Benötigte Gegenstände für die Zubereitung und Gabe der Sapropterin Dipharma Dosis für Ihr Kind

- Die für eine Dosis erforderliche Anzahl an Sapropterin Dipharma 100 mg Beuteln.
- Ein Messbecher mit Markierungen bei 20, 40, 60 und 80 ml.
- Ein Glas oder ein Becher.
- Ein kleiner Löffel bzw. ein sauberes Gerät zum Umrühren.
- Oralspritze (in 1-ml-Teilung) (10-ml-Spritze zur Verabreichung von Volumina ≤ 10 ml oder 20-ml-Spritze zur Verabreichung von Volumina >10 ml)

Fragen Sie Ihren Arzt nach dem Messbecher für das Auflösen des Pulvers und nach der oralen 10-ml- oder 20-ml-Dosierspritze, falls Ihnen diese Gegenstände nicht vorliegen.

Schritte zur Zubereitung und Einnahme Ihrer Dosis:

- Geben Sie den Inhalt der verordneten Anzahl an Sapropterin Dipharma 100 mg Beuteln in den Messbecher und fügen Sie die von Ihrem Arzt angegebene Menge Wasser oder Apfelsaft hinzu

(zum Beispiel 20 ml für das Auflösen eines Sapropterin Dipharma Beutels). Vergewissern Sie sich, dass die Flüssigkeitsmenge der von Ihrem Arzt verordneten Menge entspricht. Rühren Sie die Mischung mit einem kleinen Löffel bzw. einem sauberen Gerät, bis sich das Pulver aufgelöst hat. Nach dem Auflösen des Pulvers im Wasser muss die Lösung durchsichtig, farblos bis gelb sein.

- Falls Ihr Arzt Sie angewiesen hat, Ihrem Kind nur einen Teil der Lösung zu geben, halten Sie die Spitze der oralen Dosierspritze in den Messbecher. Entnehmen Sie die von Ihrem Arzt verordnete Menge, indem Sie langsam den Kolben zurückziehen. Überführen Sie dann die gesamte Lösung aus der Dosierspritze in ein Glas oder einen Becher für die Einnahme, indem Sie langsam den Kolben wieder hineindrücken. Wenn Ihr Arzt Sie beispielsweise angewiesen hat, zwei Sapropterin Dipharma 100 mg-Beutel in 40 ml Wasser oder Apfelsaft aufzulösen und Ihrem Kind 30 ml zu geben, müssen Sie die orale 20-ml-Dosierspritze zweimal verwenden, um 30 ml [z.B. 20 ml + 10 ml] der Lösung aufzuziehen und in ein Glas oder einen Becher für die Einnahme zu überführen. Verwenden Sie eine orale 10-ml-Dosierspritze für die Gabe einer Dosis von bis zu 10 ml oder eine 20-ml-Dosierspritze für die Gabe einer Dosis von mehr als 10 ml.
- Falls Ihr Kind zu klein ist, um aus einem Glas oder Becher zu trinken, können Sie die Lösung direkt mit der oralen Dosierspritze geben. Entnehmen Sie das verordnete Lösungsvolumen aus dem Messbecher und führen Sie die Spitze der oralen Dosierspritze in den Mund Ihres Kindes. Halten Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen gegen die Innenseite einer Wange. Drücken Sie den Kolben langsam nach unten, sodass immer nur eine kleine Menge austritt, bis die gesamte Lösung in der oralen Dosierspritze verabreicht ist.
- Jede nicht verabreichte Lösung ist zu entsorgen. Ziehen Sie den Kolben aus dem Zylinder der oralen Dosierspritze. Waschen Sie beide Teile der oralen Dosierspritze und den Messbecher mit warmem Wasser und lassen Sie sie an der Luft trocknen. Wenn die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen trocken ist, schieben Sie den Kolben wieder in den Zylinder. Bewahren Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und den Messbecher bis zur nächsten Anwendung auf.

Wenn Sie eine größere Menge von Sapropterin Dipharma eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge Sapropterin Dipharma eingenommen haben als verordnet, könnte dies zu Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Schwindel führen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine höhere Dosis Sapropterin Dipharma eingenommen haben als verordnet.

Wenn Sie die Einnahme von Sapropterin Dipharma vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein.

Wenn Sie die Einnahme von Sapropterin Dipharma abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Sapropterin Dipharma nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da dadurch Ihr Phenylalaninblutspiegel ansteigen kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es wurde über einige wenige Fälle von allergischen Reaktionen (wie Hautausschlag und schwere Reaktionen) berichtet. Ihre Häufigkeit ist unbekannt (die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Wenn Sie an roten, juckenden, erhabenen Stellen auf der Haut (Quaddeln), einer laufenden Nase, an schnellem oder unregelmäßigem Puls, einem Anschwellen von Zunge und Rachen, unter Niesen, Keuchen, schweren Atembeschwerden oder Schwindelgefühl leiden, ist bei Ihnen möglicherweise eine

schwere allergische Reaktion auf das Arzneimittel aufgetreten. Wenn Sie diese Symptome bemerken, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Patienten betreffen)
Kopfschmerzen oder laufende Nase.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)
Halsschmerzen, verstopfte Nase, Husten, Durchfall, Erbrechen, Magenschmerzen, ein zu niedriger Phenylalaninspiegel bei Bluttests, Verdauungsstörungen (Indigestion) und sich krank fühlen (Übelkeit) (siehe Abschnitt 2: „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Gastritis (Entzündung der Magenschleimhaut), Oesophagitis (Entzündung der Speiseröhrenschleimhaut).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Sapropterin Dipharma aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel außerhalb der Sicht und Reichweite von Kindern auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Beutel und dem Umkarton nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Sapropterin Dipharma enthält

- Der Wirkstoff ist Sapropterindihydrochlorid.
Sapropterin Dipharma 100 mg: Jeder Beutel enthält 100 mg Sapropterindihydrochlorid entsprechend 77 mg Sapropterin.
Sapropterin Dipharma 500 mg: Jeder Beutel enthält 500 mg Sapropterindihydrochlorid entsprechend 384 mg Sapropterin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Kaliumcitrat (E332), Sucralose (E955), Ascorbinsäure (E300). Siehe Abschnitt 2. "Sapropterin Dipharma enthält Kalium".

Wie Sapropterin Dipharma aussieht und Inhalt der Packung

Das Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen ist ein weißes bis gelbliches Pulver. Das Pulver ist in Beuteln abgefüllt, die 100 mg oder 500 mg Sapropterindihydrochlorid enthalten.

Packungen mit 30 Beuteln.

Pharmazeutischer Unternehmer
Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33
65549 Limburg a. d. Lahn
Deutschland

Hersteller

Depo-Pack S.r.l.
Via Giovanni Morandi 28
21047 Saronno (VA)
Italien

oder

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur: <http://www.ema.europa.eu>

Die neueste zugelassene Information "Zubereitung des Beutels/der Beutel" zu diesem Arzneimittel ist durch Scannen des QR-Codes auf dem Umkarton mit einem Smartphone verfügbar. Die gleiche Information ist auch unter der folgenden URL verfügbar: <https://leafletsapropterin.ch/>