

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sapropterine Dipharma 100 mg oplosbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke oplosbare tablet bevat 100 mg sapropterinedihydrochloride (sapropterin dihydrochloride) overeenkomend met 77 mg sapropterine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplosbare tablet.

Gebroken-witte tot lichtgele, ongeveer 10 mm x 3,65 mm, ronde tablet met opdruk "11" aan de ene zijde en breukstreep aan de andere zijde.

De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sapropterine Dipharma is geïndiceerd voor de behandeling van hyperfenylalaninemie (HPA) bij volwassenen en kinderen van alle leeftijden met fenylketonurie (PKU), waarvoor is aangetoond dat ze een respons geven op een dergelijke behandeling (zie rubriek 4.2).

Sapropterine Dipharma is tevens geïndiceerd voor de behandeling van hyperfenylalaninemie (HPA) bij volwassenen en kinderen van alle leeftijden met tetrahydrobiopterinedeficiëntie (BH4), waarvoor is aangetoond dat ze een respons geven op een dergelijke behandeling (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met sapropterinedihydrochloride moet opgestart en gecontroleerd worden door een arts met ervaring in de behandeling van PKU en BH4-deficiëntie.

Om een voldoende controle te verzekeren van de fenylalaninespiegels in het bloed en de voedingsbalans, is tijdens het nemen van dit geneesmiddel een actief management nodig van de fenylalanine en de totale hoeveelheid eiwitten in de voeding.

Omdat HPA, veroorzaakt door PKU of door BH4-deficiëntie, een chronische aandoening is, is Sapropterine Dipharma, wanneer de behandeling eenmaal blijkt aan te slaan, bedoeld voor langdurig gebruik (zie rubriek 5.1).

Dosering

PKU

De startdosis van sapropterinedihydrochloride bij volwassen en kinderen met PKU is 10 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal daags. De dosering wordt meestal tussen 5 tot 20 mg/kg/dag aangepast, om toereikende bloedspiegels van fenylalanine, zoals door de arts bepaald, te bereiken en te handhaven.

BH4-deficiëntie

De startdosis van sapropterinedihydrochloride bij volwassenen en kinderen met BH4-deficiëntie bedraagt dagelijks in totaal 2 tot 5 mg/kg lichaamsgewicht. De dosering kan worden aangepast tot maximaal 20 mg/kg/dag.

Sapropterine Dipharma wordt geleverd als tabletten van 100 mg. De dagelijkse dosering die berekend wordt op basis van lichaamsgewicht dient te worden afgerond tot het dichtstbijzijnde veelvoud van 100. Een berekende dosering van bijvoorbeeld 401 tot 450 mg dient naar beneden te worden afgerond naar 400 mg, hetgeen overeenkomt met 4 tabletten. Een berekende dosering 451 mg tot 499 mg dient naar boven te worden afgerond naar 500 mg, hetgeen overeenkomt met 5 tabletten.

Dosisaanpassing

Behandeling met sapropterine kan de fenylalaninespiegels in het bloed verlagen tot onder het gewenste therapeutische niveau. Aanpassing van de dosis sapropterinedihydrochloride of wijziging van de inname van fenylalanine in de voeding kan noodzakelijk zijn om fenylalaninespiegels in het bloed binnen de gewenste therapeutische waarden te bereiken en in stand te houden.

De fenylalanine- en tyrosinespiegels in het bloed dienen, vooral bij pediatrische patiënten, te worden getest één tot twee weken na elke dosisaanpassing en moeten daarna vaak worden gecontroleerd, onder supervisie van de behandelend arts.

Als er een inadequate controle van de fenylalaninespiegels in het bloed wordt waargenomen tijdens behandeling met sapropterinedihydrochloride, moeten de therapietrouw van de patiënt en diens voeding worden beoordeeld voordat wordt overwogen de dosis sapropterine aan te passen.

Stopzetting van de behandeling mag uitsluitend gebeuren onder de supervisie van een arts. Frequentere controle kan noodzakelijk zijn, aangezien de fenylalaninespiegels in het bloed kunnen stijgen. Aanpassing van het dieet kan noodzakelijk zijn om de bloedspiegels van fenylalanine binnen de gewenste therapeutische waarden te houden.

Bepaling van de respons

Het is van primair belang om zo vroeg mogelijk met de behandeling te beginnen om het ontstaan te voorkomen van niet-reversibele klinische verschijnselen van neurologische aandoeningen bij kinderen, en van cognitieve stoornissen en psychische aandoeningen bij volwassenen, die ontstaan door een aanhoudende toename van fenylalanine in het bloed.

De respons op dit geneesmiddel wordt bepaald door een afname van fenylalanine in het bloed. De bloedspiegels van fenylalanine moeten worden gecontroleerd voor het toedienen van sapropterinedihydrochloride en 1 week na het gebruik van de aanbevolen startdosis. Als er een onvoldoende afname van fenylalanine in het bloed wordt gezien kan de dosis gedurende een maand wekelijks worden verhoogd tot maximaal 20 mg/kg/dag, waarbij de wekelijkse controle van de fenylalaninespiegels wordt voortgezet. Tijdens deze periode moet de opname van fenylalanine uit de voeding op een constant niveau worden gehandhaafd.

Een voldoende respons wordt gedefinieerd als een afname van ≥ 30 procent van de bloedspiegels van fenylalanine of het bereiken van de fenylalaninespiegel die door de behandelend arts voor een individuele patiënt wordt bepaald. Patiënten die dit responsniveau niet bereiken binnen de beschreven testperiode van een maand moeten als 'non-responders' worden beschouwd. Deze patiënten dienen niet behandeld te worden met sapropterinedihydrochloride en het toedienen van sapropterinedihydrochloride dient te worden gestopt.

Als de respons op het geneesmiddel eenmaal is vastgesteld kan de dosering worden aangepast naar 5 tot 20 mg/kg/dag op geleide van de behandelrespons.

Het wordt aanbevolen om de bloedspiegels van fenylalanine en tyrosine één à twee weken na elke dosisaanpassing te bepalen en daarna regelmatig te controleren onder leiding van de behandelend arts. Patiënten die behandeld worden met sapropterinedihydrochloride dienen een beperkt fenylalalinedieet voort te zetten en dienen regelmatig klinisch beoordeeld te worden (zoals het controleren van de

bloedspiegels van fenylalanine en tyrosine, inname van voedingsmiddelen en psychomotorische ontwikkeling).

Speciale populatie

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van sapropterinedihydrochloride bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het voorschrijven van Sapropterine Dipharma aan oudere patiënten.

Nier- of leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van sapropterinedihydrochloride bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie zijn niet vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Sapropterine Dipharma aan deze patiënten.

Pediatrische patiënten

De dosering is hetzelfde bij volwassenen, kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De Sapropterine Dipharma-tabletten dienen te worden toegediend tijdens de maaltijd, om opname te bevorderen.

Voor patiënten met PKU dient Sapropterine Dipharma te worden toegediend als eenmalige dosis per dag op hetzelfde tijdstip, bij voorkeur in de ochtend.

Voor patiënten met BH4-deficiëntie dient de totale dagelijkse dosis te worden verdeeld over 2 of 3 toedieningen verspreid over de dag.

Het voorgeschreven aantal tabletten moet in een glas of beker water of appelsap worden geplaatst en middels roeren worden opgelost. Het kan enige minuten duren tot de tabletten zijn opgelost. Om het oplossen te versnellen kunnen de tabletten verpulverd worden. Er kunnen kleine deeltjes in de oplossing zichtbaar zijn. De werkzaamheid van het geneesmiddel wordt hierdoor niet beïnvloed. De oplossing moet binnen 15 tot 20 minuten worden opgedronken. Sapropterine Dipharma oplosbare tabletten kunnen ook fijngemaakt worden en dan gemengd worden in een kleine hoeveelheid zacht voedsel, zoals appelmoes of pudding.

De voorgeschreven dosis Sapropterine Dipharma oplosbare tabletten opgelost in water zoals hierboven beschreven, kan worden toegediend via een enterale voedingssonde ≥ 4 Fr (Franse katheterschaal). Volg de instructies van de fabrikant voor de voedingssonde om het geneesmiddel toe te dienen. Om een adequate dosering te garanderen, moet de enterale voedingssonde na toediening van de drank worden gespoeld met water. Zie rubriek 6.6 voor meer informatie.

Patiënten met een lichaamsgewicht vanaf 20 kg

Het voorgeschreven aantal tabletten moet in een glas of beker met 60 tot 240 ml water of appelsap middels roeren worden opgelost.

Kinderen met een lichaamsgewicht tot 20 kg

De maatbekertjes die noodzakelijk zijn voor dosering bij kinderen met een lichaamsgewicht tot 20 kg (d.w.z. een maatbekertje voor geneesmiddelen met maatverdeling voor 20, 40, 60, 80 ml; doseerspuiten voor orale toediening van 10 ml en 20 ml met maatverdeling per 1 ml) worden niet meegeleverd in de Sapropterine Dipharma-verpakking. Deze hulpmiddelen worden geleverd aan de gespecialiseerde, pediatrische centra voor aangeboren afwijkingen van het metabolisme en moeten worden verstrekt aan de zorgverleners van de patiënten.

Afhankelijk van de dosis (in mg/kg/dag) dient het juiste aantal tabletten te worden opgelost in een volume water of appelsap, zoals is aangegeven in tabellen 1-4, waarbij het volume van de toe te dienen oplossing wordt berekend op basis van de voorgeschreven totale dagdosis. Het voorgeschreven aantal tabletten voor een dosis van 2, 5, 10 en 20 mg/kg/dag dient in een beker (met de juiste maatverdeling voor 20, 40, 60 en 80 ml) te worden geplaatst met de hoeveelheid water of appelsap die is aangegeven in de tabellen 1-4, waarna moet worden geroerd totdat de tabletten zijn opgelost. Voor doseringen gelijk aan 100 mg en veelvouden van 100 mg mogen de oplosbare tabletten ook gemengd worden in een kleine hoeveelheid zacht voedsel, zoals appelmoes of pudding.

Indien slechts een gedeelte van deze oplossing hoeft te worden toegediend, dient een doseerspuit voor orale toediening te worden gebruikt om het toe te dienen volume oplossing op te zuigen. De oplossing kan dan worden overgebracht naar een ander maatbekertje voor toediening van het geneesmiddel. Voor kleine kinderen kan een doseerspuit voor orale toediening worden gebruikt. Een doseerspuit voor orale toediening van 10 ml moet worden gebruikt wanneer volumes ≤ 10 ml worden toegediend en een doseerspuit voor orale toediening van 20 ml wanneer volumes > 10 ml worden toegediend.

Tabel 1: Doseringstabel 2 mg/kg per dag, voor kinderen met een lichaamsgewicht tot 20 kg

Gewicht (kg)	Totale dosis (mg/dag)	Aantal op te lossen tabletten (uitsluitend sterkte van 100 mg)	Volume om in op te lossen (ml)	Toe te dienen volume oplossing (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

*Weerspiegelt de hoeveelheid voor de dagelijkse totale dosis.

Gooi ongebruikte oplossing binnen 20 minuten weg voor tabletoplossing.

Tabel 2: Doseringstabel 5 mg/kg per dag, voor kinderen met een lichaamsgewicht tot 20 kg

Gewicht (kg)	Totale dosis (mg/dag)	Aantal op te lossen tabletten (uitsluitend sterkte van 100 mg)	Volume om in op te lossen (ml)	Toe te dienen volume oplossing (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

*Weerspiegelt de hoeveelheid voor de dagelijkse totale dosis.

Gooi ongebruikte oplossing binnen 20 minuten weg voor tabletoplossing.

Tabel 3: Doseringstabel 10 mg/kg per dag, voor kinderen met een lichaamsgewicht tot 20 kg

Gewicht (kg)	Totale dosis (mg/dag)	Aantal op te lossen tabletten (uitsluitend sterkte van 100 mg)	Volume om in op te lossen (ml)	Toe te dienen volume oplossing (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

*Weerspiegelt de hoeveelheid voor de dagelijkse totale dosis.

Gooi ongebruikte oplossing binnen 20 minuten weg voor tabletoplossing

Tabel 4: Doseringstabel 20 mg/kg per dag, voor kinderen met een lichaamsgewicht tot 20 kg

Gewicht (kg)	Totale dosis(mg/dag)	Aantal op te lossen tabletten (uitsluitend sterkte van 100 mg)	Volume om in op te lossen (ml)	Toe te dienen volume oplossing (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

*Weerspiegelt de hoeveelheid voor de dagelijkse totale dosis.

Gooi ongebruikte oplossing binnen 20 minuten weg voor tabletoplossing

Voor het reinigen dient de plunjer uit de cilinder van de doseerspuit voor orale toediening te worden verwijderd. Beide delen van de doseerspuit voor orale toediening en het maatbekertje voor geneesmiddelen moeten met warm water worden gespoeld en aan de lucht worden gedroogd. Wanneer de doseerspuit voor orale toediening droog is, dient de plunjer te worden teruggeplaatst in de cilinder. De doseerspuit voor orale toediening en het maatbekertje dienen te worden bewaard voor een volgend gebruik

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dieetvoorschrift

Patiënten die behandeld worden met sapropterinedihydrochloride dienen een beperkt fenylalalinedieet voort te zetten en dienen regelmatig klinisch beoordeeld te worden (zoals het controleren van de bloedspiegels van fenylalanine en tyrosine, gebruik van voedingsmiddelen en psychomotorische ontwikkeling).

Lage bloedspiegels van fenylalanine en tyrosine

Blijvend of terugkerende disfunctie in het fenylalanine-tyrosine-dihydroxy-L-fenylalanine (DOPA) metabolisme kan leiden tot een onvoldoende synthese van lichaamseiwitten en neurotransmitters. Langdurige blootstelling aan lage bloedspiegels van fenylalanine en tyrosine in de kindertijd is in verband gebracht met een gestoorde neurologische ontwikkeling. Om een voldoende controle te verzekeren van de fenylalanine- en tyrosinespiegels in het bloed en de voedingsbalans, is bij het gebruik van sapropterinedihydrochloride een actief management nodig van fenylalanine in de voeding en de algehele eiwitinname.

Gezondheidsverstoringen

Bij ziekte wordt aangeraden een arts te raadplegen omdat de bloedspiegels van fenylalanine dan kunnen stijgen.

Convulsieve stoornissen

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Sapropterine Dipharma aan patiënten die worden behandeld met levodopa. Bij gelijktijdige toediening van levodopa en sapropterine aan patiënten met BH4-deficiëntie zijn gevallen van convulsies, verergering van convulsies, verhoogde prikkelbaarheid en geïrriteerdheid waargenomen (zie rubriek 4.5).

Stopzetting van de behandeling

Bij stopzetting van de behandeling kan een reboundeffect optreden, gedefinieerd als een toename van de bloedspiegels van fenylalanine tot boven het niveau van vóór de behandeling.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel de gelijktijdige toediening met dihydrofolaatreductaseremmers (bv. methotrexaat, trimethoprim) niet is onderzocht, kunnen dergelijke geneesmiddelen het metabolisme van BH4 verstoren. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van dergelijke geneesmiddelen tijdens de behandeling met sapropterinedihydrochloride.

BH4 is een cofactor voor stikstofoxidesynthetase. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van sapropterinedihydrochloride met alle geneesmiddelen die vaatverwijding, inclusief de plaatselijk toegediende, veroorzaken door beïnvloeding van het metabolisme of de werking van stikstofoxide (NO) inclusief de klassieke NO-donoren (bv. glyceryl trinitraat (GTN), isosorbide dinitraat (ISDN), natrium nitroprusside (SNP), molsidomine), fosfodiësterase type 5 (PDE-5) remmers en minoxidil.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van sapropterinedihydrochloride aan patiënten die met levodopa worden behandeld. Bij gelijktijdige toediening van levodopa en sapropterine aan patiënten met BH4- deficiëntie zijn gevallen van convulsies, verergering van convulsies, verhoogde prikkelbaarheid en geïrriteerdheid waargenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van sapropterinedihydrochloride bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de partus of de postnatale ontwikkeling.

Beschikbare ziektegerelateerde maternale en/of embryofocale risicogegevens uit de Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (Samenwerkingsonderzoek naar maternale fenylketonurie) over een matig aantal zwangerschappen en levende geboorten (tussen 300 en 1000) bij vrouwen met PKU hebben aangetoond dat niet onder controle gebrachte fenylalaninespiegels hoger dan 600 µmol/l geassocieerd zijn met een zeer hoge incidentie van neurologische en cardiale afwijkingen, faciale dysmorfie en groei-afwijkingen.

De bloedspiegels van fenylalanine bij de moeder moeten daarom nauwgezet worden gecontroleerd voor en tijdens de zwangerschap. Als de bloedspiegels van fenylalanine bij de moeder niet nauwgezet gecontroleerd worden voor en tijdens de zwangerschap, kan dit schadelijk zijn voor de moeder en de foetus. Bij de behandeling van deze patiëntengroep is beperking van fenylalanine in de voeding, onder toezicht van een arts, voorafgaand aan en tijdens de gehele zwangerschap de eerste keus.

Het gebruik van sapropterinedihydrochloride mag alleen worden overwogen wanneer strikte dieetmaatregelen geen adequate verlaging van de bloedspiegels van fenylalanine opleveren. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Sapropterine Dipharma aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sapropterine of zijn metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Sapropterinedihydrochloride mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven

Vruchtbaarheid

In preklinisch onderzoek zijn geen effecten van sapropterine op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sapropterine Dipharma heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ongeveer 35% van de 579 patiënten in de leeftijd van 4 jaar en ouder die in Sapropterine Dipharma klinische studies werden behandeld met sapropterinedihydrochloride (5 tot 20 mg/kg/dag) ondervond bijwerkingen. De meest gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn en rinorroe.

In een andere klinische studie ondervond ongeveer 30% van de 27 kinderen jonger dan 4 jaar die werden behandeld met sapropterinedihydrochloride (10 of 20 mg/kg/dag) bijwerkingen. De vaakst gemelde bijwerkingen waren “verlaagd aminozuurgehalte” (hypofenylalaninemie), braken en rinitis.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in de centrale klinische onderzoeken van Sapropterine Dipharma en in de postmarketingervaring met Sapropterine Dipharma.

De volgende definities zijn van toepassing op de hierna gebruikte termen voor de frequenties:

zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende mate van ernst.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Overgevoeligheidsreacties (waaronder ernstige allergische reacties) en huiduitslag

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Hypofenylalaninemie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer vaak: Rinorroe

Vaak: Faryngolaryngeale pijn, verstopte neus, hoesten

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Diarree, braken, abdominale pijn, dyspepsie, nausea

Niet bekend: Gastritis, oesofagitis

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen waren bij kinderen in wezen vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Hoofdpijn en duizeligheid zijn gemeld na toediening van sapropterinedihydrochloride hoger dan de aanbevolen maximale dosis van 20 mg/kg/dag. De behandeling van overdosering moet gericht zijn op de symptomen. Een kortere QT-interval (-8,32 msec) werd geconstateerd in een studie met een enkele supra-therapeutische dosis van 100 mg/kg (5 keer de maximum aanbevolen dosering); dit dient ter overweging te worden genomen bij de behandeling van patiënten met een reeds bestaande, verkorte QT-interval (bijv. patiënten met een kort QT-syndroom in de familie).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige spijsverteringskanaal- en stofwisselingsmiddelen, andere spijsverterings- en stofwisselingsmiddelen, ATC-code: A16AX07.

Werkingsmechanisme

Hyperfenylalaninemie (HPA) wordt gediagnosticeerd als een abnormale verhoging van de bloedspiegels van fenylalanine en wordt doorgaans veroorzaakt door autosomaal recessieve mutaties in de genencodering voor het enzym fenylalaninehydroxylase (in het geval van fenylketonurie, PKU) of voor de enzymen betrokken bij de biosynthese of regeneratie van 6R-tetrahydrobiopterine (6R-BH4), in het geval van BH4-deficiëntie. BH4-deficiëntie is een groep aandoeningen die voortkomt uit mutaties of deleties in de genencodering voor één van de vijf enzymen die zijn betrokken bij de biosynthese of de regeneratie van BH4. In beide gevallen kan fenylalanine niet effectief worden omgezet in het aminozuur tyrosine, wat leidt tot verhoogde fenylalaninespiegels in het bloed.

Sapropterine is een synthetische versie van het van nature voorkomende 6R-BH4, dat een cofactor is van de hydroxylasen van fenylalanine, tyrosine en tryptofaan.

De rationale voor de toediening van sapropterinedihydrochloride bij patiënten met voor BH4 gevoelige PKU is om de activiteit van de defecte fenylalaninehydroxylase te versterken en daardoor het oxidatieve metabolisme van fenylalanine in die mate te doen toenemen of te herstellen, om de bloedfenylalaninespiegels te verlagen of te handhaven, de verdere fenylalanine-accumulatie te voorkomen of verminderen en de tolerantie te verhogen voor fenylalanine uit de voeding. De rationale voor de toediening van sapropterinedihydrochloride in patiënten met BH4-deficiëntie is de onvoldoende spiegels van BH4 aan te vullen, waardoor de activiteit van fenylalaninehydroxylase wordt hersteld

Klinische werkzaamheid

Het fase III klinisch onderzoeksprogramma van sapropterine omvatte onder andere 2 gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met PKU. De uitkomsten van deze onderzoeken tonen de werkzaamheid van sapropterine aan bij het verlagen van de bloedspiegels van fenylalanine en het verbeteren van de tolerantie voor fenylalanine in de voeding.

Bij 88 proefpersonen met een slecht gereguleerde PKU, die bij onderzoek hoge bloedspiegels van fenylalanine hadden, verminderde sapropterine in een dosering van 10 mg/kg/dag de bloedspiegels van fenylalanine significant, vergeleken met placebo. De uitgangswaarden van de fenylalaninespiegels waren vergelijkbaar voor de sapropterine behandelde groep en de placebogroep, met gemiddelden $\pm$ standaarddeviatie (sd) van resp. $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ en $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. De gemiddelde daling $\pm$ sd vanaf de uitgangswaarde van de bloedspiegels van fenylalanine bedroeg aan het einde van de 6 weken durende onderzoeksperiode $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ voor de sapropterine-groep ($n=41$), vergeleken met een toename van $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ voor de placebogroep ($n=47$) ($p < 0,001$). Van de patiënten met een uitgangswaarde van de bloedspiegels van fenylalanine van $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ had 41,9% (13/31) van de sapropterine-groep en 13,2% (5/38) van de placebogroep aan het einde van de 6 weken durende onderzoeksperiode fenylalaninespiegels $< 600 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,012$).

In een afzonderlijk 10 weken durend placebogecontroleerd onderzoek werden 45 PKU-patiënten, met bloedspiegels die door middel van een stabiel fenylalaninebeperkt dieet waren gereguleerd (fenylalanine in het bloed $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ bij opname in de studie) gerandomiseerd in een verhouding van 3:1 naar behandeling met sapropterinedihydrochloride 20 mg/kg/dag ($n=33$) of placebo ($n=12$). Na 3 weken behandeling met sapropterinedihydrochloride 20 mg/kg/dag waren de bloedspiegels van fenylalanine significant gedaald; de gemiddelde daling $\pm$ sd vanaf de uitgangswaarde van de

fenylalaninespiegels bedroeg in deze groep $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Na 3 weken werden de proefpersonen in zowel de sapropterine-groep als de placebogroep doorbehandeld met hun fenylalaninebeperkt dieet, en werd de opname van fenylalanine met de voeding verhoogd of verlaagd met behulp van gestandaardiseerde fenylalaninesupplementen, met het doel de bloedspiegels van fenylalanine te handhaven op $< 360 \mu\text{mol/l}$. Er was een significant verschil in tolerantie voor fenylalanine in de voeding tussen de sapropterine-groep en de placebogroep. De gemiddelde toename $\pm$ sd van de tolerantie voor fenylalanine in de voeding was $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/dag}$ voor de groep behandeld met sapropterinedihydrochloride 20 mg/kg/dag , vergeleken met $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/dag}$ voor de placebogroep ($p=0,006$). Voor de sapropterine-groep bedroeg de gemiddelde totale tolerantie $\pm$ sd voor fenylalanine in de voeding $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/dag}$ tijdens de behandeling met sapropterinedihydrochloride 20 mg/kg/dag , vergeleken met $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/dag}$ vóór de behandeling.

Pediatrische patiënten

De veiligheid, werkzaamheid en populatiefarmacokinetiek van sapropterine in pediatrische patiënten jonger dan 7 jaar zijn onverzocht in twee open-label studies.

De eerste studie was een multicenter, open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij kinderen jonger dan 4 jaar met een bevestigde diagnose van PKU. 56 pediatrische PKU-patiënten jonger dan 4 jaar werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd om ofwel 10 mg/kg/dag sapropterine te krijgen in combinatie met een fenylalaninebeperkt dieet ($n=27$), of alleen een fenylalaninebeperkt dieet ($n=29$), gedurende een onderzoeksperiode van 26 weken.

Er werd naar gestreefd dat de bloedspiegels van fenylalanine bij alle patiënten binnen het bereik van $120 - 360 \mu\text{mol/l}$ (gedefinieerd als ≥ 120 tot $< 360 \mu\text{mol/l}$) bleven, door gecontroleerde voedingsinname gedurende de onderzoeksperiode van 26 weken. Indien de tolerantie voor fenylalanine bij een patiënt na ongeveer 4 weken niet met $> 20\%$ was gestegen ten opzichte van de uitgangswaarde, werd de dosis sapropterine in één stap verhoogd tot 20 mg/kg/dag . De resultaten van dit onderzoek hebben laten zien dat een dagelijkse toediening van 10 of 20 mg/kg/dag sapropterine in combinatie met een fenylalaninebeperkt dieet leidde tot statistisch significante verbeteringen in de tolerantie voor fenylalanine in de voeding, vergeleken met alleen een beperking van fenylalanine in de voeding, terwijl de bloedspiegels van fenylalanine binnen het streefbereik (≥ 120 tot $< 360 \mu\text{mol/l}$) werden gehouden. De gecorrigeerde gemiddelde tolerantie voor fenylalanine in de voeding in de groep met sapropterine in combinatie met een fenylalaninebeperkt dieet bedroeg $80,6 \text{ mg/kg/dag}$ en was statistisch significant hoger ($p < 0,001$) dan de gecorrigeerde gemiddelde tolerantie voor fenylalanine in de voeding in de groep die alleen behandeld werd met fenylalaninebeperking in de voeding ($50,1 \text{ mg/kg/dag}$). In de verlengingsfase van het klinisch onderzoek behielden patiënten tolerantie voor fenylalanine in de voeding tijdens de behandeling met sapropterine in combinatie met een Phe-beperkt dieet, wat aanhoudende voordelen aantoonde over een periode van 3,5 jaar.

De tweede studie was een multicenter, ongecontroleerde, open-label studie opgezet om de veiligheid en het effect op het behoud van de neurocognitieve functie van sapropterine 20 mg/kg/dag in combinatie met een fenylalaninebeperkt dieet te evalueren bij kinderen jonger dan 7 jaar (bij start van de studie) met PKU. Deel 1 van de studie (4 weken) beoordeelde de respons van de patiënten op sapropterine; deel 2 van de studie (tot 7 jaar opvolging) evalueerde de neurocognitieve functie met leeftijdsafhankelijke maatregelen en bewaakte de veiligheid op lange termijn bij patiënten die reageerden op sapropterine. Patiënten met reeds bestaande neurocognitieve schade ($\text{IQ} < 80$) werden uitgesloten van de studie. 93 patiënten werden geïncludeerd in deel 1 en 65 patiënten in deel 2, waarvan 49 (75%) patiënten het onderzoek voltooiden met 27 (42%) patiënten die de Full Scale IQ (FSIQ)-gegevens verstrekten in jaar 7.

De gemiddelde indices van dieetcontrole werden voor alle leeftijdsgroepen op alle tijdstippen gehandhaafd tussen $133 \mu\text{mol/L}$ en $375 \mu\text{mol/L}$ fenylalanine in het bloed. Bij baseline, gemiddelde Bayley-III score (102 , $\text{SD}= 9,1$, $n= 27$), WPPSI-III score (101 , $\text{SD}= 11$, $n= 34$) and WISC-IV score (113 , $\text{SD}= 9,8$, $n= 4$) waren binnen het gemiddelde bereik voor de normatieve populatie.

Van 62 patiënten met minimaal twee FSIQ-beoordeling was het 95%-ondergrensbetrouwbaarheidsinterval van de gemiddelde verandering over een periode van 2 jaar -1,6 punten, binnen de klinisch verwachte variatie van ± 5 punten. Er werden geen aanvullende bijwerkingen vastgesteld bij langdurig gebruik van sapropterine bij kinderen jonger dan 7 jaar.

Beperkte studies zijn uitgevoerd in patiënten jonger dan 4 jaar met BH4-deficientie, gebruikmakend van een andere formulering van hetzelfde werkzame bestanddeel (sapropterine) of een nietgeregistreerd preparaat van BH4.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Sapropterine wordt geabsorbeerd na orale toediening van de opgeloste tablet, en bij de nuchtere patiënt wordt de gemiddelde maximale bloedspiegel (C_{max}) 3 tot 4 uur na de inname bereikt. De snelheid en omvang van de absorptie van sapropterine wordt beïnvloed door voedsel. De absorptie van sapropterine is groter na een vetrijke en calorierijke maaltijd in vergelijking met vasten, gemiddeld resulterend in 40-85% hogere maximale bloedconcentraties, die 4 tot 5 uur na toediening wordt bereikt.

De absolute biologische beschikbaarheid of biologische beschikbaarheid voor mensen na orale toediening is niet bekend.

Distributie

In niet-klinische onderzoeken werd sapropterine primair gedistribueerd naar de nieren, bijnieren en lever, wat bleek uit het niveau van de totale en gereduceerde biopterineconcentraties. Bij ratten werd na intraveneuze toediening van radioactief gelabeld sapropterine distributie van radioactiviteit in foetussen aangetroffen. Er werd uitscheiding van totaal biopterine in melk na intraveneuze toediening aangetoond bij ratten. Er werd bij ratten geen toename van de concentraties totaal biopterine vastgesteld in foetussen of de melk na orale toediening van 10 mg/kg sapropterinedihydrochloride

Biotransformatie

Sapropterinedihydrochloride wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd tot dihydrobiopterine en biopterine. Omdat sapropterinedihydrochloride een synthetische versie is van het van nature voorkomende 6R-BH4 kan redelijkerwijs worden aangenomen dat het dezelfde metabolisering ondergaat, inclusief de regeneratie van 6R-BH4.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening bij ratten wordt sapropterinedihydrochloride hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden. Na orale toediening wordt het voornamelijk geëlimineerd met de feces, terwijl een klein deel in de urine wordt uitgescheiden.

Populatie farmacokinetiek

Populatie farmacokinetische analyse van sapropterine, waarin patiënten vanaf de geboorte tot een leeftijd van 49 jaar werden opgenomen, liet zien dat het lichaamsgewicht de enige covariaat is die een substantiële invloed heeft op de klaring of het distributievolume.

Interacties tussen geneesmiddelen

In-vitro-onderzoeken

In vitro veroorzaakte sapropterine geen belemmering voor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4/5, en veroorzaakte geen CYP1A2, 2B6, of 3A4/5.

Op basis van een in-vitro-onderzoek bestaat de kans dat sapropterinedihydrochloride een remmende werking heeft op P-glycoproteïne (P-gp) en BCRP (breast cancer resistance protein) in de darm bij de therapeutische doseringen. Voor het remmen van BCRP is een hogere concentratie sapropterine in de darmen nodig dan voor het remmen van P-gp, aangezien de remmende werking in de darmen voor BCRP ($IC_{50}=267\text{ }\mu\text{M}$) minder sterk is dan voor P-gp ($IC_{50}=158\text{ }\mu\text{M}$).

In-vivo-onderzoeken

Bij gezonde proefpersonen had het toedienen van een enkele dosis sapropterine bij de maximale therapeutische dosering van 20 mg/kg geen effect op de farmacokinetiek van een gelijktijdig toegediende enkele dosis digoxine (P-gp-substraat). Op basis van de in-vitro- en in-vivo-resultaten is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van sapropterine de systemische blootstelling aan geneesmiddelen die substraten zijn voor BCRP vergroot.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie (CZS, ademhaling, cardiovasculair en urogenitale stelsel) en reproductietoxiciteit.

Bij ratten werd een verhoogde incidentie waargenomen van een veranderde renale microscopische morfologie (basofilie van de tubuli colligentes) na orale toediening van sapropterinedihydrochloride bij blootstellingen van of net boven de maximale aanbevolen dosis bij de mens.

Sapropterine bleek in bacteriële cellen zwak mutageen te zijn, en er werd een toename van chromosomale afwijkingen vastgesteld in long- en ovariumcellen bij de Chinese hamster. Van sapropterine is echter geen genotoxiciteit aangetoond zowel in de in vitro test met humane lymfocyten als in de in vivo micronucleustesten met muizen.

In een oraal carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen werd bij doses tot 250 mg/kg/dag (12,5 tot 50 maal het humane therapeutische doseringsbereik) geen tumorontwikkeling waargenomen.

Braken is waargenomen in zowel het onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie als het onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering. Braken wordt in verband gebracht met de pH van de sapropterine bevattende oplossing.

Bij ratten en konijnen werden geen duidelijke tekenen van teratogene activiteit waargenomen bij doses van ongeveer 3 en 10 maal de maximaal aanbevolen dosis bij de mens, gebaseerd op het lichaamsoppervlak.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Crospovidon type A
Crospovidon K 28
Ascorbinezuur (E300)
Natriumstearylumaraat
Riboflavine (E101)
Watervrij colloïdaal silica (E551)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaarcondities wat betreft temperatuur.
De fles goed gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met kindveilige sluiting met schroefdop die droogmiddel bevat (silica).

Elke fles bevat 30 of 120 oplosbare tabletten.
1 fles per doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verwerking

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bereiding en gebruik

Sapropterine Dipharma oplosbare tabletten moeten in water of appelsap gedaan worden en geroerd worden tot ze opgelost zijn. De oplosbare tabletten kunnen ook gemengd worden met een kleine hoeveelheid zacht voedsel (zoals appelmoes of pudding). De opgeloste tabletten moeten binnen 15 tot 20 minuten worden toegediend. Voor gebruiksinstructies, zie rubriek 4.2

Toediening via een enterale voedingssonde

De voorgeschreven dosis Sapropterine Dipharma oplosbare tabletten, opgelost in water, kan worden toegediend via een enterale voedingssonde ≥ 4 Fr (Franse katheterschaal). Bij toediening via een enterale voedingssonde moet de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg een geschikte in de handel verkrijgbare sonde selecteren.

Nasogastrische voedingssondes gemaakt van polyvinylchloride (PVC) en polyurethaan (PUR) en PEG-voedingssondes gemaakt van silicone zijn compatibel gebleken met de drank. De sondemaat die geschikt wordt geacht voor het beoogde gebruik en de leeftijdsgroep, is 4 tot 18 Fr, d.w.z. kleine tot middelgrote sondes voor de voeding van pediatrische patiënten en volwassenen. Volg de instructies van de fabrikant voor de voedingssonde om het geneesmiddel toe te dienen. Om een adequate dosering te garanderen, moet de enterale voedingssonde na toediening van de drank worden gespoeld met water. De aanbevolen maat van de enterale voedingssonde en de spoelvolumes om een volledige dosis te bereiken staan in de onderstaande tabel.

Tabel 5: Aanbevolen maat enterale voedingssonde en spoelvolumen

Aanbevolen sondemaat (diameter)	Aanbevolen spoelvolumen (gebaseerd op sondes met een lengte van)
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. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/02/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sapropterine Dipharma 100 mg poeder voor drank
Sapropterine Dipharma 500 mg poeder voor drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sapropterine Dipharma 100 mg poeder voor drank

Elk sachet bevat 100 mg sapropterinedihydrochloride (sapropterin dihydrochloride) overeenkomend met 77 mg sapropterine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elk sachet bevat 0,3 mmol (11,7 mg) kalium.

Sapropterine Dipharma 500 mg poeder voor drank

Elk sachet bevat 500 mg sapropterinedihydrochloride (sapropterin dihydrochloride) overeenkomend met 384 mg sapropterine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elk sachet bevat 1,6 mmol (62,6 mg) kalium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor drank.

Wit tot geelachtig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sapropterine Dipharma is geïndiceerd voor de behandeling van hyperfenylalaninemie (HPA) bij volwassenen en kinderen van alle leeftijden met fenylketonurie (PKU), waarvoor is aangetoond dat ze een respons geven op een dergelijke behandeling (zie rubriek 4.2).

Sapropterine Dipharma is tevens geïndiceerd voor de behandeling van hyperfenylalaninemie (HPA) bij volwassenen en kinderen van alle leeftijden met tetrahydrobiopterinedeficiëntie (BH4), waarvoor is aangetoond dat ze een respons geven op een dergelijke behandeling (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met sapropterinedihydrochloride moet opgestart en gecontroleerd worden door een arts met ervaring in de behandeling van PKU en BH4-deficiëntie.

Om een voldoende controle te verzekeren van de fenylalaninespiegels in het bloed en de voedingsbalans, is tijdens het nemen van dit geneesmiddel een actief management nodig van de fenylalanine en de totale hoeveelheid eiwitten in de voeding.

Omdat HPA, veroorzaakt door PKU of door BH4-deficiëntie, een chronische aandoening is, is sapropterinedihydrochloride, wanneer de behandeling eenmaal blijkt aan te slaan, bedoeld voor langdurig gebruik (zie rubriek 5.1).

Dosering

PKU

De startdosis van sapropterinedihydrochloride bij volwassen en kinderen met PKU is 10 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal daags. De dosering wordt meestal tussen 5 tot 20 mg/kg/dag aangepast, om toereikende bloedspiegels van fenylalanine, zoals door de arts bepaald, te bereiken en te handhaven.

BH4-deficiëntie

De startdosis van sapropterinedihydrochloride bij volwassenen en kinderen met BH4-deficiëntie bedraagt dagelijks in totaal 2 tot 5 mg/kg lichaamsgewicht. De dosering kan worden aangepast tot maximaal 20 mg/kg/dag.

Voor patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 20 kg dient de berekende dagelijkse dosis op basis van het lichaamsgewicht te worden afgerond op het dichtstbijzijnde veelvoud van 100 mg.

Dosisaanpassing

Behandeling met sapropterine kan de fenylalaninespiegels in het bloed verlagen tot onder het gewenste therapeutische niveau. Aanpassing van de dosis sapropterinedihydrochloride of wijziging van de inname van fenylalanine in de voeding kan noodzakelijk zijn om fenylalaninespiegels in het bloed binnen de gewenste therapeutische waarden te bereiken en in stand te houden.

De fenylalanine- en tyrosinespiegels in het bloed dienen, vooral bij pediatrische patiënten, te worden getest één tot twee weken na elke dosisaanpassing en moeten daarna vaak worden gecontroleerd, onder supervisie van de behandelend arts.

Als er een inadequate controle van de fenylalaninespiegels in het bloed wordt waargenomen tijdens behandeling met sapropterinedihydrochloride, moeten de therapietrouw van de patiënt en diens voeding worden beoordeeld voordat wordt overwogen de dosis sapropterine aan te passen.

Stopzetting van de behandeling mag uitsluitend gebeuren onder de supervisie van een arts. Frequentere controle kan noodzakelijk zijn, aangezien de fenylalaninespiegels in het bloed kunnen stijgen. Aanpassing van het dieet kan noodzakelijk zijn om de bloedspiegels van fenylalanine binnen de gewenste therapeutische waarden te houden.

Bepaling van de respons

Het is van primair belang om zo vroeg mogelijk met de behandeling te beginnen om het ontstaan te voorkomen van niet-reversibele klinische verschijnselen van neurologische aandoeningen bij kinderen, en van cognitieve stoornissen en psychische aandoeningen bij volwassenen, die ontstaan door een aanhoudende toename van fenylalanine in het bloed.

De respons op dit geneesmiddel wordt bepaald door een afname van fenylalanine in het bloed. De bloedspiegels van fenylalanine moeten worden gecontroleerd voor het toedienen van sapropterinedihydrochloride en 1 week na het gebruik van de aanbevolen startdosis. Als er een onvoldoende afname van fenylalanine in het bloed wordt gezien kan de dosis gedurende een maand wekelijks worden verhoogd tot maximaal 20 mg/kg/dag, waarbij de wekelijkse controle van de fenylalaninespiegels wordt voortgezet. Tijdens deze periode moet de opname van fenylalanine uit de voeding op een constant niveau worden gehandhaafd.

Een voldoende respons wordt gedefinieerd als een afname van ≥ 30 procent van de bloedspiegels van fenylalanine of het bereiken van de fenylalaninespiegel die door de behandelend arts voor een individuele patiënt wordt bepaald. Patiënten die dit responsniveau niet bereiken binnen de beschreven testperiode van een maand moeten als 'non-responders' worden beschouwd. Deze patiënten dienen niet behandeld te worden met sapropterinedihydrochloride en het toedienen van sapropterinedihydrochloride dient te worden gestopt.

Als de respons op het geneesmiddel eenmaal is vastgesteld kan de dosering worden aangepast naar 5 tot 20 mg/kg/dag op geleide van de behandelrespons.

Het wordt aanbevolen om de bloedspiegels van fenylalanine en tyrosine één à twee weken na elke dosisaanpassing te bepalen en daarna regelmatig te controleren onder leiding van de behandelend arts. Patiënten die behandeld worden met sapropterinedihydrochloride dienen een beperkt fenylalalinedieet voort te zetten en dienen regelmatig klinisch beoordeeld te worden (zoals het controleren van de bloedspiegels van fenylalanine en tyrosine, inname van voedingsmiddelen en psychomotorische ontwikkeling).

Speciale populatie

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van sapropterinedihydrochloride bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het voorschrijven van Sapropterine Dipharma aan oudere patiënten.

Nier- of leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van sapropterinedihydrochloride bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie zijn niet vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Sapropterine Dipharma aan deze patiënten.

Pediatrische patiënten

De dosering is hetzelfde bij volwassenen, kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Sapropterine Dipharma dient te worden toegediend tijdens de maaltijd, om opname te bevorderen.

Voor patiënten met PKU dient Sapropterine Dipharma te worden toegediend als eenmalige dosis per dag op hetzelfde tijdstip, bij voorkeur in de ochtend.

Voor patiënten met BH4-deficiëntie dient de totale dagelijkse dosis te worden verdeeld over 2 of 3 toedieningen verspreid over de dag.

De oplossing dient te worden geconsumeerd binnen 30 minuten nadat deze is opgelost. Na toediening van de dosis dient ongebruikte oplossing te worden weggegooid.

De voorgeschreven dosis Sapropterine Dipharma poeder voor drank, opgelost in water, kan worden toegediend via een enterale voedingssonde ≥ 4 Fr (Franse katheterschaal). Volg de instructies van de fabrikant voor de voedingssonde om het geneesmiddel toe te dienen. Om een adequate dosering te garanderen, moet de enterale voedingssonde na toediening van de drank worden gespoeld met water. Zie rubriek 6.6 voor meer informatie.

Patiënten met een lichaamsgewicht vanaf 20 kg

De inhoud van het sachet/de sachets dient in 60 tot 240 ml water of appelsap te worden gedaan en geroerd tot het poeder is opgelost. Het poeder voor drank kan ook gemengd worden in een kleine hoeveelheid zacht voedsel, zoals appelmoes of pudding.

Kinderen met een lichaamsgewicht tot 20 kg

De maatbekertjes die noodzakelijk zijn voor dosering bij kinderen met een lichaamsgewicht tot 20 kg (d.w.z. een maatbekertje voor geneesmiddelen met maatverdeling voor 20, 40, 60, 80 ml; doseerspuiten voor orale toediening van 10 ml en 20 ml met maatverdeling per 1 ml) worden niet meegeleverd in de Sapropterine Dipharma verpakking. Deze hulpmiddelen worden geleverd aan de

gespecialiseerde, pediatrische centra voor aangeboren afwijkingen van het metabolisme en moeten worden verstrekt aan de zorgverleners van de patiënten.

Het juiste aantal sachets van 100 mg dient te worden opgelost in een volume water of appelsap dat staat aangegeven in tabellen 1-4, op basis van de voorgeschreven totale dagdosis. Voor doseringen gelijk aan 100 mg en veelvoud van 100 mg mag het poeder voor drank ook worden gemengd in een kleine hoeveelheid zacht voedsel, zoals appelmoes of pudding.

Indien slechts een gedeelte van deze oplossing hoeft te worden toegediend, dient een doseerspuit voor orale toediening te worden gebruikt om het toe te dienen volume oplossing op te zuigen. De oplossing kan dan worden overgebracht naar een ander maatbekertje voor toediening van het geneesmiddel. Voor kleine kinderen kan een doseerspuit voor orale toediening worden gebruikt. Een doseerspuit voor orale toediening van 10 ml moet worden gebruikt wanneer volumes ≤ 10 ml worden toegediend en een doseerspuit voor orale toediening van 20 ml wanneer volumes > 10 ml worden toegediend.

Tabel 1: Doseringstabel 2 mg/kg per dag, voor kinderen met een lichaamsgewicht tot 20 kg

Gewicht (kg)	Totale dosis(mg/dag)	Aantal op te lossen sachets (uitsluitend sterkte van 100 mg)	Volume om in op te lossen (ml)	Toe te dienen volume oplossing (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

*Weerspiegelt de hoeveelheid voor de dagelijkse totale dosis.

Gooi ongebruikte oplossing binnen 20 minuten weg voor poederoplossing.

Tabel 2: Doseringstabel 5 mg/kg per dag, voor kinderen met een lichaamsgewicht tot 20 kg

Gewicht (kg)	Totale dosis (mg/dag)	Aantal op te lossen sachets (uitsluitend sterkte van 100 mg)	Volume om in op te lossen (ml)	Toe te dienen volume oplossing (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

*Weerspiegelt de hoeveelheid voor de dagelijkse totale dosis.

Gooi ongebruikte oplossing binnen 20 minuten weg voor poederoplossing.

Tabel 3: Doseringstabel 10 mg/kg per dag, voor kinderen met een lichaamsgewicht tot 20 kg

Gewicht (kg)	Totale dosis (mg/dag)	Aantal op te lossen sachets (uitsluitend sterkte van 100 mg)	Volume om in op te lossen (ml)	Toe te dienen volume oplossing (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

*Weerspiegelt de hoeveelheid voor de dagelijkse totale dosis.

Gooi ongebruikte oplossing binnen 20 minuten weg voor poederoplossing

Tabel 4: Doseringstabel 20 mg/kg per dag, voor kinderen met een lichaamsgewicht tot 20 kg

Gewicht (kg)	Totale dosis(mg/dag)	Aantal op te lossen sachets (uitsluitend sterkte van 100 mg)	Volume om in op te lossen (ml)	Toe te dienen volume oplossing (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

*Weerspiegelt de hoeveelheid voor de dagelijkse totale dosis.

Gooi ongebruikte oplossing binnen 20 minuten weg voor poederoplossing

Voor het reinigen dient de plunjer uit de cilinder van de doseerspuit voor orale toediening te worden verwijderd. Beide delen van de doseerspuit voor orale toediening en het maatbekertje voor geneesmiddelen moeten met warm water worden gespoeld en aan de lucht worden gedroogd. Wanneer de doseerspuit voor orale toediening droog is, dient de plunjer te worden teruggeplaatst in de cilinder. De doseerspuit voor orale toediening en het maatbekertje dienen te worden bewaard voor een volgend gebruik

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dieetvoorschrift

Patiënten die behandeld worden met sapropterinedihydrochloride dienen een beperkt fenylalalinedieet voort te zetten en dienen regelmatig klinisch beoordeeld te worden (zoals het controleren van de bloedspiegels van fenylalanine en tyrosine, gebruik van voedingsmiddelen en psychomotorische ontwikkeling).

Lage bloedspiegels van fenylalanine en tyrosine

Blijvend of terugkerende disfunctie in het fenylalanine-tyrosine-dihydroxy-L-fenylalanine (DOPA) metabolisme kan leiden tot een onvoldoende synthese van lichaamseiwitten en neurotransmitters. Langdurige blootstelling aan lage bloedspiegels van fenylalanine en tyrosine in de kindertijd is in verband gebracht met een gestoorde neurologische ontwikkeling. Om een voldoende controle te verzekeren van de fenylalanine- en tyrosinespiegels in het bloed en de voedingsbalans, is bij het gebruik van sapropterinedihydrochloride een actief management nodig van fenylalanine in de voeding en de algehele eiwitinname.

Gezondheidsverstoringen

Bij ziekte wordt aangeraden een arts te raadplegen omdat de bloedspiegels van fenylalanine dan kunnen stijgen.

Convulsieve stoornissen

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van sapropterinedihydrochloride aan patiënten die worden behandeld met levodopa. Bij gelijktijdige toediening van levodopa en sapropterine aan patiënten met BH4-deficiëntie zijn gevallen van convulsies, verergering van convulsies, verhoogde prikkelbaarheid en geïrriteerdheid waargenomen (zie rubriek 4.5).

Stopzetting van de behandeling

Bij stopzetting van de behandeling kan een reboundeffect optreden, gedefinieerd als een toename van de bloedspiegels van fenylalanine tot boven het niveau van vóór de behandeling.

Kaliumgehalte

Sapropterine Dipharma 100 mg poeder voor drank

Dit geneesmiddel bevat 0,3 mmol (11,7 mg) kalium per sachet. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten op een gecontroleerd kaliumdieet.

Sapropterine Dipharma 500 mg poeder voor drank

Dit geneesmiddel bevat 1,6 mmol (62,6 mg) kalium per sachet. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten op een gecontroleerd kaliumdieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel de gelijktijdige toediening met dihydrofolaatreductaseremmers (bv. methotrexaat, trimethoprim) niet is onderzocht, kunnen dergelijke geneesmiddelen het metabolisme van BH4 verstoren. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van dergelijke geneesmiddelen tijdens de behandeling met sapropterinedihydrochloride.

BH4 is een cofactor voor stikstofoxidesynthetase. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van sapropterinedihydrochloride met alle geneesmiddelen die vaatverwijding, inclusief de plaatselijk toegediende, veroorzaken door beïnvloeding van het metabolisme of de werking van stikstofoxide (NO) inclusief de klassieke NO-donoren (bv. glyceryl trinitraat (GTN), isosorbide dinitraat (ISDN), natrium nitroprusside (SNP), molsidomine), fosfodiësterase type 5 (PDE-5) remmers en minoxidil.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van sapropterinedihydrochloride aan patiënten die met levodopa worden behandeld. Bij gelijktijdige toediening van levodopa en sapropterine aan patiënten met BH4- deficiëntie zijn gevallen van convulsies, verergering van convulsies, verhoogde prikkelbaarheid en geïrriteerdheid waargenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van sapropterinedihydrochloride bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de partus of de postnatale ontwikkeling.

Beschikbare ziektegerelateerde maternale en/of embryofocale risicogegevens uit de Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (Samenwerkingsonderzoek naar maternale fenylketonurie) over een matig aantal zwangerschappen en levende geboorten (tussen 300 en 1000) bij vrouwen met PKU hebben aangetoond dat niet onder controle gebrachte fenylalaninespiegels hoger dan 600 µmol/l geassocieerd zijn met een zeer hoge incidentie van neurologische en cardiale afwijkingen, faciale dysmorfie en groei-afwijkingen.

De bloedspiegels van fenylalanine bij de moeder moeten daarom nauwgezet worden gecontroleerd voor en tijdens de zwangerschap. Als de bloedspiegels van fenylalanine bij de moeder niet nauwgezet gecontroleerd worden voor en tijdens de zwangerschap, kan dit schadelijk zijn voor de moeder en de foetus. Bij de behandeling van deze patiëntengroep is beperking van fenylalanine in de voeding, onder toezicht van een arts, voorafgaand aan en tijdens de gehele zwangerschap de eerste keus.

Het gebruik van sapropterinedihydrochloride mag alleen worden overwogen wanneer strikte dieetmaatregelen geen adequate verlaging van de bloedspiegels van fenylalanine opleveren. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Sapropterine Dipharma aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sapropterine of zijn metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Sapropterinedihydrochloride mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

In preklinisch onderzoek zijn geen effecten van sapropterine op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sapropterine Dipharma heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ongeveer 35% van de 579 patiënten in de leeftijd van 4 jaar en ouder die in Sapropterine Dipharma klinische studies werden behandeld met sapropterinedihydrochloride (5 tot 20 mg/kg/dag) ondervond bijwerkingen. De meest gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn en rinorroe.

In een andere klinische studie ondervond ongeveer 30% van de 27 kinderen jonger dan 4 jaar die werden behandeld met sapropterinedihydrochloride (10 of 20 mg/kg/dag) bijwerkingen. De vaakst gemelde bijwerkingen waren “verlaagd aminozuurgehalte” (hypofenylalaninemie), braken en rinitis.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in de centrale klinische onderzoeken van Sapropterine Dipharma en in de postmarketingervaring met Sapropterine Dipharma.

De volgende definities zijn van toepassing op de hierna gebruikte termen voor de frequenties:

zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende mate van ernst.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Overgevoelighedsreacties (waaronder ernstige allergische reacties) en huiduitslag

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Hypofenylalaninemie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer vaak: Rinorroe

Vaak: Faryngolaryngeale pijn, verstopte neus, hoesten

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Diarree, braken, abdominale pijn, dyspepsie, nausea

Niet bekend: Gastritis, oesofagitis

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen waren bij kinderen in wezen vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Hoofdpijn en duizeligheid zijn gemeld na toediening van sapropterinedihydrochloride hoger dan de aanbevolen maximale dosis van 20 mg/kg/dag. De behandeling van overdosering moet gericht zijn op de symptomen. Een kortere QT-interval (-8,32 msec) werd geconstateerd in een studie met een enkele supra-therapeutische dosis van 100 mg/kg (5 keer de maximum aanbevolen dosering); dit dient ter overweging te worden genomen bij de behandeling van patiënten met een reeds bestaande, verkorte QT-interval (bijv. patiënten met een kort QT-syndroom in de familie).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige spijsverteringskanaal- en stofwisselingsmiddelen, andere spijsverterings- en stofwisselingsmiddelen, ATC-code: A16AX07.

Werkingsmechanisme

Hyperfenylalaninemie (HPA) wordt gediagnosticeerd als een abnormale verhoging van de bloedspiegels van fenylalanine en wordt doorgaans veroorzaakt door autosomaal recessieve mutaties in de genencodering voor het enzym fenylalaninehydroxylase (in het geval van fenylketonurie, PKU) of voor de enzymen betrokken bij de biosynthese of regeneratie van 6R-tetrahydrobiopterine (6R-BH4), in het geval van BH4-deficiëntie. BH4-deficiëntie is een groep aandoeningen die voortkomt uit mutaties of deleties in de genencodering voor één van de vijf enzymen die zijn betrokken bij de biosynthese of de regeneratie van BH4. In beide gevallen kan fenylalanine niet effectief worden omgezet in het aminozuur tyrosine, wat leidt tot verhoogde fenylalaninespiegels in het bloed.

Sapropterine is een synthetische versie van het van nature voorkomende 6R-BH4, dat een cofactor is van de hydroxylasen van fenylalanine, tyrosine en tryptofaan.

De rationale voor de toediening van sapropterinedihydrochloride bij patiënten met voor BH4 gevoelige PKU is om de activiteit van de defecte fenylalaninehydroxylase te versterken en daardoor het oxidatieve metabolisme van fenylalanine in die mate te doen toenemen of te herstellen, om de bloedfenylalaninespiegels te verlagen of te handhaven, de verdere fenylalanine-accumulatie te voorkomen of verminderen en de tolerantie te verhogen voor fenylalanine uit de voeding. De rationale voor de toediening van sapropterinedihydrochloride in patiënten met BH4-deficiëntie is de onvoldoende spiegels van BH4 aan te vullen, waardoor de activiteit van fenylalaninehydroxylase wordt hersteld.

Klinische werkzaamheid

Het fase III klinisch onderzoeksprogramma van sapropterine omvatte onder andere 2 gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met PKU. De uitkomsten van deze onderzoeken tonen de werkzaamheid van sapropterine aan bij het verlagen van de bloedspiegels van fenylalanine en het verbeteren van de tolerantie voor fenylalanine in de voeding.

Bij 88 proefpersonen met een slecht gereguleerde PKU, die bij onderzoek hoge bloedspiegels van fenylalanine hadden, verminderde sapropterinedihydrochloride in een dosering van 10 mg/kg/dag de bloedspiegels van fenylalanine significant, vergeleken met placebo. De uitgangswaarden van de fenylalaninespiegels waren vergelijkbaar voor de sapropterine behandelde groep en de placebogroep, met gemiddelden $\pm$ standaarddeviatie (sd) van resp. $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ en $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. De

gemiddelde daling $\pm$ sd vanaf de uitgangswaarde van de bloedspiegels van fenylalanine bedroeg aan het einde van de 6 weken durende onderzoeksperiode $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ voor de sapropterine-groep ($n=41$), vergeleken met een toename van $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ voor de placebogroep ($n=47$) ($p < 0,001$). Van de patiënten met een uitgangswaarde van de bloedspiegels van fenylalanine van $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ had 41,9% (13/31) van de sapropterine-groep en 13,2% (5/38) van de placebogroep aan het einde van de 6 weken durende onderzoeksperiode fenylalaninespiegels $< 600 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,012$).

In een afzonderlijk 10 weken durend placebogecontroleerd onderzoek werden 45 PKU-patiënten, met bloedspiegels die door middel van een stabiel fenylalaninebeperkt dieet waren gereguleerd (fenylalanine in het bloed $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ bij opname in de studie) gerandomiseerd in een verhouding van 3:1 naar behandeling met sapropterinedihydrochloride 20 mg/kg/dag ($n=33$) of placebo ($n=12$). Na 3 weken behandeling met sapropterinedihydrochloride 20 mg/kg/dag waren de bloedspiegels van fenylalanine significant gedaald; de gemiddelde daling $\pm$ sd vanaf de uitgangswaarde van de fenylalaninespiegels bedroeg in deze groep $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Na 3 weken werden de proefpersonen in zowel de sapropterine-groep als de placebogroep doorbehandeld met hun fenylalaninebeperkt dieet, en werd de opname van fenylalanine met de voeding verhoogd of verlaagd met behulp van gestandaardiseerde fenylalaninesupplementen, met het doel de bloedspiegels van fenylalanine te handhaven op $< 360 \mu\text{mol/l}$. Er was een significant verschil in tolerantie voor fenylalanine in de voeding tussen de sapropterine-groep en de placebogroep. De gemiddelde toename $\pm$ sd van de tolerantie voor fenylalanine in de voeding was $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/dag}$ voor de groep behandeld met sapropterinedihydrochloride 20 mg/kg/dag, vergeleken met $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/dag}$ voor de placebogroep ($p=0,006$). Voor de sapropterine-groep bedroeg de gemiddelde totale tolerantie $\pm$ sd voor fenylalanine in de voeding $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/dag}$ tijdens de behandeling met sapropterinedihydrochloride 20 mg/kg/dag, vergeleken met $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/dag}$ vóór de behandeling.

Pediatrische patiënten

De veiligheid, werkzaamheid en populatiefarmacokinetiek van sapropterine in pediatrische patiënten jonger dan 7 jaar zijn onverzocht in twee open-label studies.

De eerste studie was een multicenter, open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij kinderen jonger dan 4 jaar met een bevestigde diagnose van PKU. 56 pediatrische PKU-patiënten jonger dan 4 jaar werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd om ofwel 10 mg/kg/dag sapropterine te krijgen in combinatie met een fenylalaninebeperkt dieet ($n=27$), of alleen een fenylalaninebeperkt dieet ($n=29$), gedurende een onderzoeksperiode van 26 weken.

Er werd naar gestreefd dat de bloedspiegels van fenylalanine bij alle patiënten binnen het bereik van 120 - 360 $\mu\text{mol/l}$ (gedefinieerd als ≥ 120 tot $< 360 \mu\text{mol/l}$) bleven, door gecontroleerde voedingsinname gedurende de onderzoeksperiode van 26 weken. Indien de tolerantie voor fenylalanine bij een patiënt na ongeveer 4 weken niet met $> 20\%$ was gestegen ten opzichte van de uitgangswaarde, werd de dosis sapropterine in één stap verhoogd tot 20 mg/kg/dag. De resultaten van dit onderzoek hebben laten zien dat een dagelijkse toediening van 10 of 20 mg/kg/dag sapropterine in combinatie met een fenylalaninebeperkt dieet leidde tot statistisch significante verbeteringen in de tolerantie voor fenylalanine in de voeding, vergeleken met alleen een beperking van fenylalanine in de voeding, terwijl de bloedspiegels van fenylalanine binnen het streefbereik (≥ 120 tot $< 360 \mu\text{mol/l}$) werden gehouden. De gecorrigeerde gemiddelde tolerantie voor fenylalanine in de voeding in de groep met sapropterine in combinatie met een fenylalaninebeperkt dieet bedroeg 80,6 mg/kg/dag en was statistisch significant hoger ($p < 0,001$) dan de gecorrigeerde gemiddelde tolerantie voor fenylalanine in de voeding in de groep die alleen behandeld werd met fenylalaninebeperking in de voeding (50,1 mg/kg/dag). In de verlengingsfase van het klinisch onderzoek behielden patiënten tolerantie voor fenylalanine in de voeding tijdens de behandeling met sapropterine in combinatie met een Phe-beperkt dieet, wat aanhoudende voordelen aantoonde over een periode van 3,5 jaar.

De tweede studie was een multicenter, ongecontroleerde, open-label studie opgezet om de veiligheid en het effect op het behoud van de neurocognitieve functie van sapropterine 20 mg/kg/dag in combinatie met een fenylalaninebeperkt dieet te evalueren bij kinderen jonger dan 7 jaar (bij start van de studie) met PKU. Deel 1 van de studie (4 weken) beoordeelde de respons van de patiënten op

sapropterine; deel 2 van de studie (tot 7 jaar opvolging) evalueerde de neurocognitieve functie met leeftijdsafhankelijke maatregelen en bewaakte de veiligheid op lange termijn bij patiënten die reageerden op sapropterine. Patiënten met reeds bestaande neurocognitieve schade (IQ < 80) werden uitgesloten van de studie. 93 patiënten werden geïncludeerd in deel 1 en 65 patiënten in deel2, waarvan 49 (75%) patiënten het onderzoek voltooiden met 27 (42%) patiënten die de Full Scale IQ (FSIQ)-gegevens verstrekten in jaar 7.

De gemiddelde indices van dieetcontrole werden voor alle leeftijdsgroepen op alle tijdstippen gehandhaafd tussen 133 $\mu\text{mol/L}$ en 375 $\mu\text{mol/L}$ fenylalanine in het bloed. Bij baseline, gemiddelde Bayley-III score (102, SD= 9.1, n= 27), WPPSI-III score (101, SD= 11, n= 34) and WISC-IV score (113, SD= 9.8, n= 4) waren binnen het gemiddelde bereik voor de normatieve populatie.

Van 62 patiënten met minimaal twee FSIQ-beoordeling was het 95%-ondergrensbetrouwbaarheidsinterval van de gemiddelde verandering over een periode van 2 jaar -1,6 punten, binnen de klinisch verwachte variatie van ± 5 punten. Er werden geen aanvullende bijwerkingen vastgesteld bij langdurig gebruik van sapropterine bij kinderen jonger dan 7 jaar.

Beperkte studies zijn uitgevoerd in patiënten jonger dan 4 jaar met BH4-deficientie, gebruikmakend van een andere formulering van hetzelfde werkzame bestanddeel (sapropterine) of een nietgeregistreerd preparaat van BH4.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Sapropterine wordt geabsorbeerd na orale toediening van de opgeloste tablet, en bij de nuchtere patiënt wordt de gemiddelde maximale bloedspiegel (C_{max}) 3 tot 4 uur na de inname bereikt. De snelheid en omvang van de absorptie van sapropterine wordt beïnvloed door voedsel. De absorptie van sapropterine is groter na een vetrijke en calorierijke maaltijd in vergelijking met vasten, gemiddeld resulterend in 40-85% hogere maximale bloedconcentraties, die 4 tot 5 uur na toediening wordt bereikt.

De absolute biologische beschikbaarheid of biologische beschikbaarheid voor mensen na orale toediening is niet bekend.

Distributie

In niet-klinische onderzoeken werd sapropterine primair gedistribueerd naar de nieren, bijnieren en lever, wat bleek uit het niveau van de totale en gereduceerde biopterineconcentraties. Bij ratten werd na intraveneuze toediening van radioactief gelabeld sapropterine distributie van radioactiviteit in foetussen aangetroffen. Er werd uitscheiding van totaal biopterine in melk na intraveneuze toediening aangetoond bij ratten. Er werd bij ratten geen toename van de concentraties totaal biopterine vastgesteld in foetussen of de melk na orale toediening van 10 mg/kg sapropterinedihydrochloride

Biotransformatie

Sapropterinedihydrochloride wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd tot dihydrobiopterine en biopterine. Omdat sapropterinedihydrochloride een synthetische versie is van het van nature voorkomende 6R-BH4 kan redelijkerwijs worden aangenomen dat het dezelfde metabolisering ondergaat, inclusief de regeneratie van 6R-BH4.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening bij ratten wordt sapropterinedihydrochloride hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden. Na orale toediening wordt het voornamelijk geëlimineerd met de feces, terwijl een klein deel in de urine wordt uitgescheiden.

Populatie farmacokinetiek

Populatie farmacokinetische analyse van sapropterine, waarin patiënten vanaf de geboorte tot een leeftijd van 49 jaar werden opgenomen, liet zien dat het lichaamsgewicht de enige covariaat is die een substantiële invloed heeft op de klaring of het distributievolume.

Interacties tussen geneesmiddelen

In-vitro-onderzoeken

In vitro veroorzaakte sapropterine geen belemmering voor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4/5, en veroorzaakte geen CYP1A2, 2B6, of 3A4/5.

Op basis van een in-vitro-onderzoek bestaat de kans dat sapropterinedihydrochloride een remmende werking heeft op P-glycoproteïne (P-gp) en BCRP (breast cancer resistance protein) in de darm bij de therapeutische doseringen. Voor het remmen van BCRP is een hogere concentratie sapropterine in de darmen nodig dan voor het remmen van P-gp, aangezien de remmende werking in de darmen voor BCRP ($IC_{50}=267 \mu M$) minder sterk is dan voor P-gp ($IC_{50}=158 \mu M$).

In-vivo-onderzoeken

Bij gezonde proefpersonen had het toedienen van een enkele dosis sapropterine bij de maximale therapeutische dosering van 20 mg/kg geen effect op de farmacokinetiek van een gelijktijdig toegediende enkele dosis digoxine (P-gp-substraat). Op basis van de in-vitro- en in-vivo-resultaten is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van Sapropterine Dipharma de systemische blootstelling aan geneesmiddelen die substraten zijn voor BCRP vergroot.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie (CZS, ademhaling, cardiovasculair en urogenitale stelsel) en reproductietoxiciteit.

Bij ratten werd een verhoogde incidentie waargenomen van een veranderde renale microscopische morfologie (basofilie van de tubuli colligentes) na orale toediening van sapropterinedihydrochloride bij blootstellingen van of net boven de maximale aanbevolen dosis bij de mens.

Sapropterine bleek in bacteriële cellen zwak mutageen te zijn, en er werd een toename van chromosomale afwijkingen vastgesteld in long- en ovariumcellen bij de Chinese hamster. Van sapropterine is echter geen genotoxiciteit aangetoond zowel in de in vitro test met humane lymfocyten als in de in vivo micronucleustesten met muizen.

In een oraal carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen werd bij doses tot 250 mg/kg/dag (12,5 tot 50 maal het humane therapeutische doseringsbereik) geen tumorontwikkeling waargenomen.

Braken is waargenomen in zowel het onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie als het onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering. Braken wordt in verband gebracht met de pH van de sapropterine bevattende oplossing.

Bij ratten en konijnen werden geen duidelijke tekenen van teratogene activiteit waargenomen bij doses van ongeveer 3 en 10 maal de maximaal aanbevolen dosis bij de mens, gebaseerd op het lichaamsoppervlak.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Kaliumcitraat (E332)
Sucralose (E955)
Ascorbinezuur (E300)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachet van polyethyleentereftalaat, aluminium, polyethyleenlaminaat, thermisch verzegeld aan vier zijden. In de hoek van het sachet bevindt zich een scheurinkeping om het openmaken van het sachet te vergemakkelijken.

Elke doos bevat 30 sachets.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verwerking

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bereiding en gebruik

Sapropterine Dipharma poeder voor drank moet in water of appelsap worden gedaan en geroerd worden tot het is opgelost. Het poeder voor drank kan ook gemengd worden in een kleine hoeveelheid zacht voedsel (zoals appelmoes of pudding). Wanneer Sapropterine Dipharma poeder voor drank is opgelost in water, ziet de oplossing er helder, kleurloos tot geel uit. De opgeloste poeder moet binnen 30 minuten worden toegediend. Voor gebruiksinstructies, zie rubriek 4.2.

Toediening via een enterale voedingssonde

De voorgeschreven dosis Sapropterine Dipharma poeder voor drank, opgelost in water, kan worden toegediend via een enterale voedingssonde ≥ 4 Fr (Franse katheterschaal). Bij toediening via een enterale voedingssonde moet de zorgverlener een geschikte in de handel verkrijgbare sonde selecteren. Nasogastrische voedingssondes gemaakt van polyvinylchloride (PVC) en polyurethaan (PUR) en PEG-voedingssondes gemaakt van silicone zijn compatibel gebleken met de drank. De sondemaat die geschikt wordt geacht voor het beoogde gebruik en de leeftijdsgroep, is 4 tot 18 Fr, d.w.z. kleine tot middelgrote sondes voor de voeding van pediatrische patiënten en volwassenen. Volg de instructies van de fabrikant voor de voedingssonde om het geneesmiddel toe te dienen. Om een adequate dosering te garanderen, moet de enterale voedingssonde na toediening van de drank worden gespoeld met water. De aanbevolen maat van de enterale voedingssonde en de spoelvolumes om een volledige dosis te bereiken staan in de onderstaande tabel.

Tabel 5: Aanbevolen maat enterale voedingssonde en spoelvolume

Aanbevolen sondemaat (diameter)	Aanbevolen spoelvolume (gebaseerd op de sonde met een lengte van)
---------------------------------	---

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. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1620/003 100 mg sachet
EU/1/21/1620/004 500 mg sachet

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/02/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

DOOS en LABEL FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sapropterine Dipharma 100 mg oplosbare tabletten

sapropterin dihydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 100 mg sapropterinedihydrochloride equivalent aan 77 mg of sapropterine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

oplosbare tablet

30 oplosbare tabletten

120 oplosbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Houd de fles zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Enkel doos]
Sapropterine Dipharma 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

[Enkel doos]
2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

[Enkel doos]
PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS 100 mg poeder voor drank****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sapropterine Dipharma 100 mg poeder voor drank

sapropterin dihydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke sachet bevat 100 mg sapropterinedihydrochloride equivalent aan 77 mg of sapropterine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook kalium. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

poeder voor drank.

30 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Sachets voor éénmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1620/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sapropterine Dipharma 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHET 100 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sapropterine Dipharma 100 mg poeder voor drank

sapropterin dihydrochloride

2. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD IN GEWICHT, VOLUME of EENHEID

6. OTHER

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS 500 mg poeder voor drank****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sapropterine Dipharma 500 mg poeder voor drank

sapropterin dihydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke sachet bevat 500 mg sapropterinedihydrochloride equivalent aan 384 mg of sapropterine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook kalium. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

poeder voor drank.

30 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Sachets voor éénmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1620/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sapropterine Dipharma 500 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHET 500 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sapropterine Dipharma 500 mg poeder voor drank

sapropterin dihydrochloride

2. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees de bijsluiter voor gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD IN GEWICHT, VOLUME of EENHEID

6. OTHER

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Sapropterine Dipharma 100 mg oplosbare tabletten sapropterinedihydrochloride (sapropterin dihydrochloride)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sapropterine Dipharma en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sapropterine Dipharma en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Sapropterine Dipharma bevat de werkzame stof sapropterine, wat een synthetische versie is van een lichaamseigen stof genaamd tetrahydrobiopterine (BH4). BH4 is nodig voor het lichaam om het aminozuur fenylalanine te kunnen gebruiken, om een ander aminozuur, tyrosine, aan te maken.

Sapropterine Dipharma wordt gebruikt om hyperfenylalaninemie (HPA) of fenylketonurie (PKU) te behandelen bij patiënten van alle leeftijden. HPA en PKU worden veroorzaakt door abnormaal grote hoeveelheden fenylalanine in het bloed, wat schadelijk kan zijn. Sapropterine Dipharma vermindert deze hoeveelheden in bepaalde patiënten, die reageren op BH4 en kan helpen de hoeveelheid fenylalanine die in de voeding mag zitten te verhogen.

Dit geneesmiddel wordt ook gebruikt om de erfelijke ziekte BH4-deficiëntie te behandelen bij patiënten van alle leeftijden, bij wie het lichaam niet voldoende BH4 kan aanmaken. Door de zeer lage hoeveelheid BH4 kan fenylalanine niet goed gebruikt worden en kunnen de hoeveelheden ervan stijgen, resulterend in schadelijke gevolgen. Door het BH4 dat niet door het lichaam kan worden aangemaakt aan te vullen, vermindert Sapropterine Dipharma het schadelijke overschot aan fenylalanine in het bloed en verhoogt het de verdraagbaarheid van fenylalanine in de voeding.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt, vooral:

- als u 65 jaar of ouder bent
- als u nier- of leverproblemen heeft
- als u ziek bent. Het raadplegen van een arts wordt aanbevolen tijdens ziekte, aangezien de hoeveelheid fenylalanine in het bloed kan toenemen

- als u aanleg heeft tot stuiptrekkingen

Als u wordt behandeld met Sapropterine Dipharma zal uw arts uw bloed onderzoeken om vast te stellen hoeveel fenylalanine en tyrosine het bevat. Uw arts kan de dosis Sapropterine Dipharma bijstellen, of zonodig uw dieet veranderen.

U moet het dieet volgen dat door uw arts is aanbevolen. Verander uw dieet niet zonder uw arts te raadplegen. Indien de fenylalaninespiegels in uw bloed niet goed onder controle zijn, kunt u ernstige neurologische problemen ontwikkelen, zelfs als u Sapropterine Dipharma inneemt. Tijdens uw behandeling met Sapropterine Dipharma moet uw arts de fenylalaninespiegels in uw bloed vaak blijven controleren, **om zeker te zijn dat de fenylalaninespiegels in uw bloed niet te hoog of te laag zijn.**

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Sapropterine Dipharma nog andere geneesmiddelen in, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Vertel het uw arts vooral als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- levodopa (gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson)
- geneesmiddelen voor de behandeling van kanker (bv. methotrexaat)
- geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties (bv. trimethoprim)
- geneesmiddelen die verwijding van de bloedvaten veroorzaken (bv. glyceryltrinitraat (GTN), isosorbidedinitraat (ISDN), natriumnitroprusside (SNP), molsidomine, minoxidil).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger wordt, zal uw arts u uitleggen hoe u de hoeveelheid fenylalanine goed onder controle kunt houden. Als deze niet strikt gecontroleerd wordt voordat u zwanger wordt of wanneer u zwanger wordt, kan dit schadelijk zijn voor u en uw baby. Uw arts zal de beperking van de inname van fenylalanine met voedsel voor en tijdens de zwangerschap controleren.

Als het strenge dieet de hoeveelheid fenylalanine in uw bloed onvoldoende vermindert, zal uw arts overwegen of u dit geneesmiddel moet innemen.

U mag dit geneesmiddel niet innemen als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet te verwachten dat Sapropterine Dipharma de rijvaardigheid of het vermogen machines te gebruiken aantast.

Sapropterine Dipharma bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosering voor PKU

De aanbevolen startdosering van Sapropterine Dipharma bij patiënten met PKU is 10 mg voor elke kg lichaamsgewicht. Neem Sapropterine Dipharma eenmaal daags in tijdens de maaltijd om opname te bevorderen en elke dag op dezelfde tijd, bij voorkeur in de ochtend. Uw arts kan uw dosis aanpassen, doorgaans naar 5 tot 20 mg per kg lichaamsgewicht per dag, afhankelijk van uw conditie/lichamelijke gesteldheid.

Dosering voor BH4-deficiëntie

De aanbevolen startdosering van Sapropterine Dipharma bij patiënten met BH4-deficiëntie is 2 tot 5 mg per kg lichaamsgewicht. Neem Sapropterine Dipharma in tijdens de maaltijd om opname te bevorderen. Splits de totale dagelijkse dosis in 2 of 3 doseringen en verspreid de inname over de dag. Uw arts kan uw dosis aanpassen tot 20 mg per kg lichaamsgewicht per dag, afhankelijk van uw conditie/lichamelijke gesteldheid.

Tabel hieronder geeft een voorbeeld voor het berekenen van een geschikte dosering

Lichaamsgewicht (kg)	Aantal tabletten van 100 mg (dosering 10 mg/kg)	Aantal tabletten van 100 mg (dosering 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Wijze van toediening

Voor PKU-patiënten wordt de totale dagelijkse dosering dagelijks op hetzelfde tijdstip ingenomen, bij voorkeur in de ochtend.

Voor patiënten met BH4-deficiëntie wordt de totale dagelijkse dosering gesplitst in 2 tot 3 doseringen verspreid over de dag.

Gebruik bij alle patiënten

Doe het voorgeschreven aantal tabletten in een glas of beker water of appelsap, zoals hieronder nauwkeurig wordt beschreven, en roer totdat de tabletten zijn opgelost.

Het kan enige minuten duren tot de tabletten zijn opgelost. Om het oplossen te versnellen, kunnen de tabletten verpulverd worden. Er kunnen kleine deeltjes in de oplossing zichtbaar zijn, maar dit zal de werkzaamheid van het geneesmiddel niet beïnvloeden. Drink de oplossing van Sapropterine Dipharma tijdens de maaltijd, binnen 15 tot 20 minuten na bereiding.

Sapropterine Dipharma oplosbare tabletten kunnen ook fijngemaakt worden en dan gemengd worden in een kleine hoeveelheid zacht voedsel, zoals appelmoes of pudding.

Indien nodig kunnen Sapropterine Dipharma oplosbare tabletten toegediend worden via een voedingssonde. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige hoe u dit moet doen.

Gebruik bij patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 20 kg

Doe de tablet in een glas of beker water of appelsap (60 tot 240 ml) en roer tot de tablet is opgelost. De oplosbare tabletten kunnen ook worden geroerd in een kleine hoeveelheid zacht voedsel.

Gebruik bij kinderen met een lichaamsgewicht tot 20 kg

De dosis is afhankelijk van het lichaamsgewicht. Dit verandert naarmate uw kind groeit. Uw arts zal u vertellen:

- hoeveel tabletten Sapropterine Dipharma nodig zijn voor één dosering
- de hoeveelheid water of appelsap die nodig is om één dosis Sapropterine Dipharma te mengen
- hoeveel oplossing u uw kind moet geven voor de voorgeschreven dosering

Uw kind moet de oplossing tijdens de maaltijd opdrinken. Geef uw kind de voorgeschreven hoeveelheid oplossing binnen 15 tot 20 minuten na het oplossen. Als u niet in staat bent om uw kind de dosis te geven binnen 15 tot 20 minuten nadat u de tabletten heeft opgelost, moet u een nieuwe oplossing klaarmaken, omdat de oplossing na 20 minuten niet meer mag worden gebruikt. Voor doseringen gelijk aan 100 mg en veelvouden van 100 mg mogen de oplosbare tabletten ook gemengd worden in een kleine hoeveelheid zacht voedsel, zoals appelmoes of pudding.

Wat heeft u nodig om de dosis Sapropterine Dipharma voor uw kind te bereiden en deze toe te dienen?

- Het aantal tabletten Sapropterine Dipharma dat nodig is voor één dosering
- Een maatbekertje voor geneesmiddelen met een maatverdeling bij 20, 40, 60 en 80 ml
- Een glas of een beker
- Een lepeltje of schone roerspatel om te roeren
- Een spuit voor orale toediening (met maatverdeling per 1 ml) (een spuit van 10 ml voor toediening van volumes tot en met 10 ml of een spuit van 20 ml voor toediening van volumes groter dan 10 ml)

Vraag uw arts om het maatbekertje om de tabletten op te lossen en de spuit van 10 ml of 20 ml voor orale toediening, als u deze niet heeft.

Stappen voor het klaarmaken en innemen van uw dosis:

- Doe het voorgeschreven aantal tabletten in het maatbekertje voor geneesmiddelen. Giet de hoeveelheid water of appelsap in het bekertje voor geneesmiddelen, zoals uw arts u heeft verteld (uw arts kan u bijvoorbeeld verteld hebben dat u 20 ml moet gebruiken om één tablet Sapropterine Dipharma op te lossen). Controleer of de hoeveelheid vloeistof inderdaad gelijk is aan de hoeveelheid die u volgens uw arts moet gebruiken. Roer met het lepeltje of de schone roerspatel totdat de tabletten oplossen.
- Als uw arts u heeft verteld dat u maar een gedeelte van de oplossing moet toedienen, steek dan de punt van de spuit voor orale toediening in het maatbekertje voor geneesmiddelen. Trek de zuiger langzaam terug om de hoeveelheid vloeistof op te zuigen, zoals uw arts u heeft verteld.
- Breng de oplossing over door de zuiger langzaam in te duwen totdat alle oplossing in de spuit voor orale toediening is overgebracht naar een glas of beker voor de toediening (als uw arts u bijvoorbeeld heeft gezegd dat u twee tabletten Sapropterine Dipharma moet oplossen in 40 ml water of appelsap en dan 30 ml aan uw kind moet toedienen, dan zou u de spuit voor orale toediening van 20 ml twee keer moeten gebruiken om 30 ml oplossing [bijvoorbeeld 20 ml + 10 ml] op te zuigen en dit over te brengen naar een glas of beker voor de toediening). Gebruik een spuit voor orale toediening van 10 ml wanneer u volumes tot en met 10 ml toedient en een spuit van 20 ml voor orale toediening wanneer u volumes groter dan 10 ml toedient.
- Als uw baby te klein is om uit een glas of een beker te drinken, dan kunt u de oplossing toedienen met de spuit voor orale toediening. Zuig het voorgeschreven volume op uit het maatbekertje voor geneesmiddelen met de bereide oplossing en steek de punt van de spuit voor orale toediening in de mond van uw baby. Richt de punt van de spuit voor orale toediening naar een van de wangen van uw baby. Duw langzaam op de zuiger en dien telkens een kleine hoeveelheid toe, totdat u alle oplossing uit de spuit voor orale toediening heeft gegeven.
- Gooi alle overgebleven oplossing weg. Verwijder de zuiger uit de cilinder van de spuit voor orale toediening. Was de beide delen van de spuit voor orale toediening en het maatbekertje voor geneesmiddelen met warm water en laat ze aan de lucht drogen. Wanneer de spuit voor orale toediening droog is, plaatst u de zuiger terug in de cilinder. Bewaar de spuit voor orale toediening en het maatbekertje voor geneesmiddelen voor een volgend gebruik.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Sapropterine Dipharma inneemt dan aan u is voorgeschreven, kunt u bijwerkingen krijgen zoals hoofdpijn en duizeligheid. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker als u meer Sapropterine Dipharma heeft ingenomen dan is voorgeschreven

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Sapropterine Dipharma zonder dit vooraf met uw arts te bespreken, want de hoeveelheid fenylalanine in uw bloed kan toenemen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Er zijn enkele gevallen van allergische reacties (zoals huiduitslag en ernstige reacties) gemeld. De frequentie van die gevallen is niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Als u last heeft van rode, jeukende, opgezette plekken (netelroos), een loopneus, een snelle of onregelmatige hartslag, een opgezwollen tong en keel, niezen, een piepende ademhaling, ernstige ademhalingsmoeilijkheden of duizeligheid, dan kan het zijn dat u een ernstige allergische reactie heeft op het geneesmiddel. Als u deze verschijnselen opmerkt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)
Hoofdpijn en een loopneus.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)
Keelpijn, neusverstopping, hoesten, diarree, braken, maagpijn, te weinig fenylalanine in bloedonderzoeken, verstoorde spijsvertering (indigestie) en misselijk gevoel (nausea) (zie rubriek 2: “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Niet bekende bijwerkingen (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Ontsteking van de maagwand (gastritis), ontsteking van de slokdarm (oesofagitis).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na “EXP”. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaarcondities wat betreft temperatuur.
Houd de fles zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sapropterinedihydrochloride. Elke tablet bevat 100 mg sapropterinedihydrochloride (overeenkomend met 77 mg sapropterine).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), crospovidon type A, copovidon K 28, ascorbinezuur (E300), natriumstearylumaraat, riboflavine (E101) en watervrij colloïdaal silica (E551). Zie rubriek 2. “Sapropterine Dipharma bevat natrium”.

Hoe ziet Sapropterine Dipharma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Sapropterine Dipharma 100 mg oplosbare tabletten zijn gebroken-witte tot lichtgele, ongeveer 10 mm x 3,65 mm, ronde tablet met opdruk “11” aan de ene zijde en breukstreep aan de andere zijde.

De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

Het is verkrijgbaar in flessen met kindveilige sluiting met schroefdop die droogmiddel bevat (silica).

Verpakkingen van 30 en 120 oplosbare tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33

65549 Limburg a. d. Lahn

Duitsland

Fabrikant

Depo-Pack S.r.l.

Via Giovanni Morandi 28

21047 Saronno (VA)

Italië

of

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Malta

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Sapropterine Dipharma 100 mg poeder voor drank **Sapropterine Dipharma 500 mg poeder voor drank** sapropterinedihydrochloride (sapropterin dihydrochloride)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sapropterine Dipharma en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
6. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sapropterine Dipharma en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Sapropterine Dipharma bevat de werkzame stof sapropterine, wat een synthetische versie is van een lichaamseigen stof genaamd tetrahydrobiopterine (BH4). BH4 is nodig voor het lichaam om het aminozuur fenylalanine te kunnen gebruiken, om een ander aminozuur, tyrosine, aan te maken.

Sapropterine Dipharma wordt gebruikt om hyperfenylalaninemie (HPA) of fenylketonurie (PKU) te behandelen bij patiënten van alle leeftijden. HPA en PKU worden veroorzaakt door abnormaal grote hoeveelheden fenylalanine in het bloed, wat schadelijk kan zijn. Sapropterine Dipharma vermindert deze hoeveelheden in bepaalde patiënten, die reageren op BH4 en kan helpen de hoeveelheid fenylalanine die in de voeding mag zitten te verhogen.

Dit geneesmiddel wordt ook gebruikt om de erfelijke ziekte BH4-deficiëntie te behandelen bij patiënten van alle leeftijden, bij wie het lichaam niet voldoende BH4 kan aanmaken. Door de zeer lage hoeveelheid BH4 kan fenylalanine niet goed gebruikt worden en kunnen de hoeveelheden ervan stijgen, resulterend in schadelijke gevolgen. Door het BH4 dat niet door het lichaam kan worden aangemaakt aan te vullen, vermindert Sapropterine Dipharma het schadelijke overschot aan fenylalanine in het bloed en verhoogt het de verdraagbaarheid van fenylalanine in de voeding.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt, vooral:

- als u 65 jaar of ouder bent
- als u nier- of leverproblemen heeft

- als u ziek bent. Het raadplegen van een arts wordt aanbevolen tijdens ziekte, aangezien de hoeveelheid fenylalanine in het bloed kan toenemen
- als u aanleg heeft tot stuipreukingen

Als u wordt behandeld met Sapropterine Dipharma zal uw arts uw bloed onderzoeken om vast te stellen hoeveel fenylalanine en tyrosine het bevat. Uw arts kan de dosis Sapropterine Dipharma bijstellen, of zonodig uw dieet veranderen.

U moet het dieet volgen dat door uw arts is aanbevolen. Verander uw dieet niet zonder uw arts te raadplegen. Indien de fenylalaninespiegels in uw bloed niet goed onder controle zijn, kunt u ernstige neurologische problemen ontwikkelen, zelfs als u Sapropterine Dipharma inneemt. Tijdens uw behandeling met Sapropterine Dipharma moet uw arts de fenylalaninespiegels in uw bloed vaak blijven controleren, **om zeker te zijn dat de fenylalaninespiegels in uw bloed niet te hoog of te laag zijn.**

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Sapropterine Dipharma nog andere geneesmiddelen in, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Vertel het uw arts vooral als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- levodopa (gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson)
- geneesmiddelen voor de behandeling van kanker (bv. methotrexaat)
- geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties (bv. trimethoprim)
- geneesmiddelen die verwijding van de bloedvaten veroorzaken (bv. glyceryltrinitraat (GTN), isosorbidedinitraat (ISDN), natriumnitroprusside (SNP), molsidomine, minoxidil).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger wordt, zal uw arts u uitleggen hoe u de hoeveelheid fenylalanine goed onder controle kunt houden. Als deze niet strikt gecontroleerd wordt voordat u zwanger wordt of wanneer u zwanger wordt, kan dit schadelijk zijn voor u en uw baby. Uw arts zal de beperking van de inname van fenylalanine met voedsel voor en tijdens de zwangerschap controleren.

Als het strenge dieet de hoeveelheid fenylalanine in uw bloed onvoldoende vermindert, zal uw arts overwegen of u dit geneesmiddel moet innemen.

U mag dit geneesmiddel niet innemen als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet te verwachten dat Sapropterine Dipharma de rijvaardigheid of het vermogen machines te gebruiken aantast.

Sapropterine Dipharma bevat kalium

Sapropterine Dipharma 100 mg poeder voor drank

Dit geneesmiddel bevat 0,3 mmol (11,7 mg) kalium per sachet. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten op een gecontroleerd kaliumdieet.

Sapropterine Dipharma 500 mg poeder voor drank

Dit geneesmiddel bevat 1,6 mmol (62,6 mg) kalium per sachet. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten op een gecontroleerd kaliumdieet.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Sapropterine Dipharma 500 mg is uitsluitend bestemd voor gebruik bij patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 25 kg.

Dosering voor PKU

De aanbevolen startdosering van Sapropterine Dipharma bij patiënten met PKU is 10 mg voor elke kg lichaamsgewicht. Neem Sapropterine Dipharma eenmaal daags in tijdens de maaltijd om opname te bevorderen en elke dag op dezelfde tijd, bij voorkeur in de ochtend. Uw arts kan uw dosis aanpassen, doorgaans naar 5 tot 20 mg per kg lichaamsgewicht per dag, afhankelijk van uw conditie/lichamelijke gesteldheid.

Dosering voor BH4-deficiëntie

De aanbevolen startdosering van Sapropterine Dipharma bij patiënten met BH4-deficiëntie is 2 tot 5 mg per kg lichaamsgewicht. Neem Sapropterine Dipharma in tijdens de maaltijd om opname te bevorderen. Splits de totale dagelijkse dosis in 2 of 3 doseringen en verspreid de inname over de dag. Uw arts kan uw dosis aanpassen tot 20 mg per kg lichaamsgewicht per dag, afhankelijk van uw conditie/lichamelijke gesteldheid.

Tabel hieronder geeft een voorbeeld voor het berekenen van een geschikte dosering

Lichaamsgewicht (kg)	Aantal sachets van 100 mg (dose 10 mg/kg)	Aantal sachets van 100 mg (dose 20 mg/kg)	Aantal sachets van 500 mg (dose 10 mg/kg)	Aantal sachets van 500 mg (dose 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

Wijze van toediening

Voor PKU-patiënten wordt de totale dagelijkse dosering dagelijks op hetzelfde tijdstip ingenomen, bij voorkeur in de ochtend.

Voor patiënten met BH4-deficiëntie wordt de totale dagelijkse dosering gesplitst in 2 tot 3 doseringen verspreid over de dag.

Gebruik bij patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 20 kg

Zorg ervoor dat u weet welke dosis Sapropterine Dipharma poeder uw arts heeft voorgeschreven.

Sapropterine Dipharma 100 mg poeder voor drank

Voor hogere doses kan uw arts ook Sapropterine Dipharma sachets van 500 mg poeder voor drank voorschrijven.

Sapropterine Dipharma 500 mg poeder voor drank

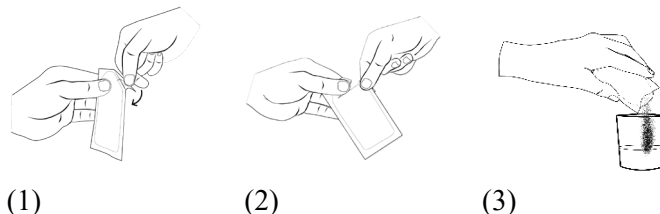
Voor de exacte dosis kan je uw arts ook Sapropterine Dipharma sachets van 100 mg poeder voor drank voorschrijven.

Zorg dat u weet of u Sapropterine Dipharma sachets van 100 mg of 500 mg poeder voor drank of beide soorten sachets moet gebruiken om uw dosis te bereiden.

Open het sachet pas als u er klaar voor bent om het te gebruiken.

Het sachet/de sachets klaarmaken

- Open het sachet/de sachets Sapropterine Dipharma poeder voor drank door te vouwen (1) en te scheuren (2) of door te knippen op de stippellijn in het bovenste deel van het sachet.
- Leeg (3) de inhoud van het sachet/de sachets in 60 ml tot 240 ml water of appelsap. Nadat de poeder in water is opgelost, moet de oplossing helder, kleurloos tot geel zijn. Het poeder voor drank kan ook gemengd worden in een kleine hoeveelheid zacht voedsel, zoals appelmoes of pudding.



Het geneesmiddel gebruiken

- Drink de oplossing of neem het mengsel in binnen 30 minuten.

Indien nodig kan Sapropterine Dipharma poeder voor drank worden toegediend via een voedingssonde. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige hoe u dit moet doen.

Gebruik bij kinderen met een lichaamsgewicht tot 20 kg

Gebruik enkel de sachets van 100 mg om Sapropterine Dipharma te bereiden voor kinderen met een lichaamsgewicht tot 20 kg.

De dosis is afhankelijk van het lichaamsgewicht. Dit verandert naarmate uw kind groeit. Uw arts zal u vertellen:

- hoeveel sachets Sapropterine Dipharma 100 mg nodig zijn voor één dosering
- de hoeveelheid water of appelsap die nodig is om één dosis Sapropterine Dipharma te mengen
- hoeveel oplossing u uw kind moet geven voor de voorgeschreven dosering

Uw kind moet de oplossing tijdens de maaltijd opdrinken. Geef uw kind de voorgeschreven hoeveelheid oplossing binnen 30 minuten na het oplossen. Als u niet in staat bent om uw kind de dosis te geven binnen 30 minuten nadat u het poeder voor drank heeft opgelost, moet u een nieuwe oplossing klaarmaken, omdat de oplossing na 30 minuten niet meer mag worden gebruikt. Voor doseringen gelijk aan 100 mg en veelvoud van 100 mg mag het poeder voor drank ook worden gemengd in een kleine hoeveelheid zacht voedsel, zoals appelmoes of pudding.

Wat heeft u nodig om de dosis Sapropterine Dipharma voor uw kind te bereiden en deze toe te dienen?

- Het aantal sachets Sapropterine Dipharma 100 mg dat nodig is voor één dosering
- Een maatbekertje voor geneesmiddelen met een maatverdeling bij 20, 40, 60 en 80 ml
- Een glas of een beker
- Een lepeltje of schone roerspatel om te roeren
- Een spuit voor orale toediening (met maatverdeling per 1 ml) (een spuit van 10 ml voor toediening van volumes tot en met 10 ml of een spuit van 20 ml voor toediening van volumes groter dan 10 ml)

Vraag uw arts om het maatbekertje om het poeder voor drank op te lossen en de spuit van 10 ml of 20 ml voor orale toediening, als u deze niet heeft.

Stappen voor het klaarmaken en innemen van uw dosis:

- Doe het voorgeschreven aantal sachets Sapropterine Dipharma 100 mg in het maatbekertje voor geneesmiddelen. Giet de hoeveelheid water of appelsap in de beker, zoals uw arts u heeft verteld (uw arts kan u bijvoorbeeld verteld hebben dat u 20 ml moet gebruiken om één sachet Sapropterine Dipharma op te lossen). Controleer of de hoeveelheid vloeistof inderdaad gelijk is aan de hoeveelheid die u volgens uw arts moet gebruiken. Roer met het lepeltje of de schone

roerspatel totdat het poeder oplost. Nadat het poeder in water is opgelost, moet de oplossing helder, kleurloos tot geel zijn.

- Als uw arts u heeft verteld dat u maar een gedeelte van de oplossing moet toedienen, steek dan de punt van de spuit voor orale toediening in het maatbekertje voor geneesmiddelen. Trek de zuiger langzaam terug om de hoeveelheid vloeistof op te zuigen, zoals uw arts u heeft verteld.
- Breng de oplossing over door de zuiger langzaam in te duwen totdat alle oplossing in de spuit voor orale toediening is overgebracht naar een glas of beker voor de toediening (als uw arts u bijvoorbeeld heeft gezegd dat u twee sachets Sapropterine Dipharma 100 mg moet oplossen in 40 ml water of appelsap en dan 30 ml aan uw kind moet toedienen, dan zou u de spuit voor orale toediening van 20 ml twee keer moeten gebruiken om 30 ml oplossing [bijvoorbeeld 20 ml + 10 ml] op te zuigen en dit over te brengen naar een glas of beker voor de toediening). Gebruik een spuit voor orale toediening van 10 ml wanneer u volumes tot en met 10 ml toedient en een spuit van 20 ml voor orale toediening wanneer u volumes groter dan 10 ml toedient.
- Als uw baby te klein is om uit een glas of een beker te drinken, dan kunt u de oplossing toedienen met de spuit voor orale toediening. Zuig het voorgeschreven volume op uit het maatbekertje voor geneesmiddelen met de bereide oplossing en steek de punt van de spuit voor orale toediening in de mond van uw baby. Richt de punt van de spuit voor orale toediening naar een van de wangen van uw baby. Duw langzaam op de zuiger en dien telkens een kleine hoeveelheid toe, totdat u alle oplossing uit de spuit voor orale toediening heeft gegeven.
- Gooi alle overgebleven oplossing weg. Verwijder de zuiger uit de cilinder van de spuit voor orale toediening. Was de beide delen van de spuit voor orale toediening en het maatbekertje voor geneesmiddelen met warm water en laat ze aan de lucht drogen. Wanneer de spuit voor orale toediening droog is, plaatst u de zuiger terug in de cilinder. Bewaar de spuit voor orale toediening en het maatbekertje voor geneesmiddelen voor een volgend gebruik.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Sapropterine Dipharma inneemt dan aan u is voorgeschreven, kunt u bijwerkingen krijgen zoals hoofdpijn en duizeligheid. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker als u meer Sapropterine Dipharma heeft ingenomen dan is voorgeschreven

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Sapropterine Dipharma zonder dit vooraf met uw arts te bespreken, want de hoeveelheid fenylalanine in uw bloed kan toenemen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Er zijn enkele gevallen van allergische reacties (zoals huiduitslag en ernstige reacties) gemeld. De frequentie van die gevallen is niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Als u last heeft van rode, jeukende, opgezette plekken (netelroos), een loopneus, een snelle of onregelmatige hartslag, een opgezwollen tong en keel, niezen, een piepende ademhaling, ernstige ademhalingsmoeilijkheden of duizeligheid, dan kan het zijn dat u een ernstige allergische reactie heeft op het geneesmiddel. Als u deze verschijnselen opmerkt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

Hoofdpijn en een loopneus.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)
Keelpijn, neusverstopping, hoesten, diarree, braken, maagpijn, te weinig fenylalanine in bloedonderzoeken, verstoorde spijsvertering (indigestie) en misselijk gevoel (nausea) (zie rubriek 2: “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Niet bekende bijwerkingen (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Ontsteking van de maagwand (gastritis), ontsteking van de slokdarm (oesofagitis).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de sachet en de doos na “EXP”. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sapropterinedihydrochloride.
Sapropterine Dipharma 100 mg: Elke sachet bevat 100 mg sapropterinedihydrochloride (overeenkomend met 77 mg sapropterine).
Sapropterine Dipharma 500 mg: Elke sachet bevat 500 mg sapropterinedihydrochloride (overeenkomend met 384 mg sapropterine).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), kaliumcitraat (E332), sucralose (E955), ascorbinezuur (E300). Zie rubriek 2. Sapropterine Dipharma bevat kalium”

Hoe ziet Sapropterine Dipharma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het poeder voor drank is wit tot geel en zit in sachets die 100 mg of 500 mg sapropterin dihydrochloride bevatten.

Verpakkingen van 30 sachets.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33

65549 Limburg a. d. Lahn

Duitsland

Fabrikant

Depo-Pack S.r.l.

Via Giovanni Morandi 28

21047 Saronno (VA)
Italië

of

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJ}>

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

De meest recente goedgekeurde informatie "Het sachet/de sachets klaarmaken" over dit geneesmiddel is beschikbaar door de QR-code in de omdoos te scannen met een smartphone. Dezelfde informatie is ook beschikbaar op de volgende URL: <https://leafletsapropterin.ch/>