


<b>Sapropterine Aurobindo 100 mg, oplosbare tabletten</b>	<b>RVG 129516</b>	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302	Pag. 1 van 14

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sapropterine Aurobindo 100 mg, oplosbare tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke oplosbare tablet bevat 100 mg sapropterinedihydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplosbare tablet

Gebroken witte tot lichtgele ronde oplosbare tablet zonder omhulling van circa 9,5 mm, met “S 1” op een zijde en niets op de andere zijde. De tablet kan gespikkeld zijn.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Sapropterine Aurobindo 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 Aurobindo 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 Sapropterine Aurobindo 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 Aurobindo, wanneer de behandeling eenmaal blijkt aan te slaan, bedoeld voor langdurig gebruik (zie rubriek 5.1).

#### Dosering

##### *PKU*

De startdosis van Sapropterine Aurobindo 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*

<b>Sapropterine Aurobindo 100 mg, oplosbare tabletten</b>	<b>RVG 129516</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302	Pag. 2 van 14

De startdosis van Sapropterine Aurobindo 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 Aurobindo 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 Sapropterine Aurobindo 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 Sapropterine Aurobindo, 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 Sapropterine Aurobindo 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  $\geq 30$  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 Sapropterine Aurobindo en het toedienen van Sapropterine Aurobindo 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.

<b>Sapropterine Aurobindo 100 mg, oplosbare tabletten</b>	<b>RVG 129516</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2302      Pag. 3 van 14

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 Sapropterine Aurobindo 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 Sapropterine Aurobindo bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het voorschrijven van Sapropterine Aurobindo aan oudere patiënten.

#### *Nier- of leverfunctiestoornis*

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

#### *Pediatrische patiënten*

De dosering is hetzelfde bij volwassenen, kinderen en adolescenten.

### Wijze van toediening

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

Voor patiënten met PKU dient Sapropterine Aurobindo 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.

Patiënten dient te worden geadviseerd het in de fles aanwezige droogmiddel niet in te slikken.

Het voorgeschreven aantal tabletten moet in een glas of beker water 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.


#### *Patiënten met een lichaamsgewicht vanaf 20 kg*

Het voorgeschreven aantal tabletten moet in een glas of beker met 120 tot 240 ml water 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 Aurobindo-verpakking. Deze hulpmiddelen worden geleverd aan de gespecialiseerde, pediatrie 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, zoals is aangegeven in de tabellen 1-4, waarbij het volume van de toe te dienen

<b>Sapropterine Aurobindo 100 mg, oplosbare tabletten</b>	<b>RVG 129516</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2302      Pag. 4 van 14

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 maatbekertje (met de juiste maatverdeling voor 20, 40, 60 en 80 ml) te worden geplaatst met de hoeveelheid water die is aangegeven in de tabellen 1-4, waarna moet worden geroerd totdat de tabletten zijn opgelost.

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  $\leq 10$  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

<b>Sapropterine Aurobindo 100 mg, oplosbare tabletten</b>	<b>RVG 129516</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2302      Pag. 5 van 14

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**


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

<b>Gewicht (kg)</b>	<b>Totale dosis (mg/dag)</b>	<b>Aantal op te lossen tabletten (uitsluitend sterkte van 100 mg)</b>	<b>Volume om in op te lossen (ml)</b>	<b>Toe te dienen volume oplossing (ml)*</b>
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20

<b>Sapropterine Aurobindo 100 mg, oplosbare tabletten</b>	<b>RVG 129516</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2302      Pag. 6 van 14

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(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Dieetvoorschrift

Patiënten die behandeld worden met Sapropterine Aurobindo dienen een beperkt fenylalinedieet 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 Sapropterine Aurobindo een actief management nodig van fenylalanine in de voeding en de algehele eiwitname.

##### Gezondheidsverstoringen

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

##### Convulsieve stoornissen

<b>Sapropterine Aurobindo 100 mg, oplosbare tabletten</b>	<b>RVG 129516</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2302      Pag. 7 van 14

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Sapropterine Aurobindo 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 Sapropterine Aurobindo.

BH4 is een cofactor voor stikstofoxidesynthetase. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van Sapropterine Aurobindo 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 Sapropterine Aurobindo 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 Sapropterine Aurobindo 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 embryofoetale 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.



<b>Sapropterine Aurobindo 100 mg, oplosbare tabletten</b>	<b>RVG 129516</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302	Pag. 8 van 14

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

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of sapropterine of zijn metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Sapropterine Aurobindo 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 Aurobindo 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 werden behandeld met sapropterinedihydrochloride (5 tot 20 mg/kg/dag) in klinische studies voor sapropterine dihydrochloride 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 Aurobindo en in de postmarketingervaring met Sapropterine Aurobindo.

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

#### Maagdarmstelselaandoeningen



<b>Sapropterine Aurobindo 100 mg, oplosbare tabletten</b>	<b>RVG 129516</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2302      Pag. 9 van 14

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **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-BH<sub>4</sub>), in het geval van BH<sub>4</sub>-deficiëntie. BH<sub>4</sub>-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 BH<sub>4</sub>. 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-BH<sub>4</sub>, dat een cofactor is van de hydroxylasen van fenylalanine, tyrosine en tryptofaan.

De rationale voor de toediening van sapropterine bij patiënten met voor BH<sub>4</sub> 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 sapropterine in patiënten met BH<sub>4</sub>-deficiëntie is de onvoldoende spiegels van BH<sub>4</sub> aan te vullen, waardoor de activiteit van fenylalaninehydroxylase wordt hersteld.

#### Klinische werkzaamheid

<b>Sapropterine Aurobindo 100 mg, oplosbare tabletten</b>	<b>RVG 129516</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2302    Pag. 10 van 14

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-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 sapropterine 20 mg/kg/dag, vergeleken met  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/dag}$  voor de placebogroep ( $p=0,006$ ). Voor de sapropterinedihydrochloride -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 bij kinderen jonger dan 7 jaar zijn onderzocht in twee open-labelonderzoeken.

Het eerste onderzoek 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  $\geq 120$  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

<b>Sapropterine Aurobindo 100 mg, oplosbare tabletten</b>	<b>RVG 129516</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2302    Pag. 11 van 14

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 ( $\geq 120$  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.

Het tweede onderzoek was een multicenter, niet-gecontroleerd, open-labelonderzoek ter beoordeling van de veiligheid en het effect op behoud van de neurocognitieve functie van sapropterine 20 mg/kg/dag in combinatie met een fenylalaninebeperkt dieet bij kinderen met PKU die bij aanvang van deelname aan het onderzoek jonger dan 7 jaar waren. In deel 1 van het onderzoek (4 weken) werd de respons van de patiënten op sapropterine vastgesteld. In deel 2 van het onderzoek (follow-up gedurende maximaal 7 jaar) werd de neurocognitieve functie beoordeeld met aan de leeftijd aangepaste maatstaven en werd de veiligheid op de lange termijn gecontroleerd bij patiënten die een respons gaven op sapropterine. Patiënten met een reeds bestaande neurocognitieve beschadiging ( $\text{IQ} < 80$ ) werden uitgesloten van het onderzoek. Er werden 93 patiënten ingeschreven in deel 1 en 65 patiënten in deel 2, van wie 49 patiënten (75%) het onderzoek voltooiden, waarbij 27 patiënten (42%) FSIQ-gegevens (Full Scale IQ) verstrekten in jaar 7.

De gemiddelde indices van dieetcontrole bleven tussen 133  $\mu\text{mol/l}$  en 375  $\mu\text{mol/l}$  fenylalanine in het bloed voor alle leeftijdsgroepen en op alle tijdstippen. In de uitgangssituatie lagen de gemiddelde Bayley-III-score (102,  $\text{sd}=9,1$ ,  $n=27$ ), WPPSI-III-score (101,  $\text{sd}=11$ ,  $n=34$ ) en WISC-IV-score (113,  $\text{sd}=9,8$ ,  $n=4$ ) binnen de gemiddelde waarden van de normatieve populatie.

Bij 62 patiënten met ten minste twee FSIQ-beoordelingen was de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de gemiddelde verandering gedurende een gemiddelde periode van 2 jaar -1,6 punten, binnen de klinisch verwachte variatie van  $\pm 5$  punten. Er werden geen bijkomende bijwerkingen vastgesteld bij langdurig gebruik van sapropterine bij kinderen die jonger dan 7 jaar waren.

Beperkte studies zijn uitgevoerd in patiënten jonger dan 4 jaar met BH4-deficiëntie, gebruikmakend van een andere formulering van hetzelfde werkzame bestanddeel (sapropterine) of een niet geregistreerd 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 ( $C_{\text{max}}$ ) 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

<b>Sapropterine Aurobindo 100 mg, oplosbare tabletten</b>	<b>RVG 129516</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2302    Pag. 12 van 14

In niet-klinische onderzoeken werd sapropterine primair gedistribueerd naar de nieren, bijniere 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-BH<sub>4</sub> kan redelijkerwijs worden aangenomen dat het dezelfde metabolisering ondergaat, inclusief de regeneratie van 6R-BH<sub>4</sub>.

#### 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<sub>50</sub>=267 µM) minder sterk is dan voor P-gp (IC<sub>50</sub>=158 µM).

##### *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

<b>Sapropterine Aurobindo 100 mg, oplosbare tabletten</b>	<b>RVG 129516</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2302    Pag. 13 van 14

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  
Calciumwaterstoffosfaat  
Crospovidon  
Ascorbinezuur  
Riboflavine  
Natriumstearylfumaraat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Drievoudig gelamineerde papier/polyester/aluminiumfolie blisterverpakking en witte ondoorzichtige HDPE fles met witte ondoorzichtige dop. Elke HDPE flesverpakking bevat silicagel als droogmiddel.

#### **Verpakkingsgroottes:**

*Blisterverpakking:* 30, 120 oplosbare tabletten


*HDPE-verpakking:* 30, 120 en 240 oplosbare tabletten

*Geperforeerde eenheidsafleververpakking:* 120x1 oplosbare tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

#### **Verwerking**

Sapropterine Aurobindo 100 mg, oplosbare tabletten	RVG 129516	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2302    Pag. 14 van 14

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Gebruik

Patiënten dient te worden geadviseerd het in de fles aanwezige droogmiddel niet in te slikken. Voor gebruiksinstructies, zie rubriek 4.2.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

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

RVG 129516

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2023

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**