

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sapropterina Dipharma 100 mg comprimidos solubles

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido soluble contiene 100 mg de dihidrocloruro de sapropterina (sapropterin dihydrochloride) equivalentes a 77 mg de sapropterina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido soluble.

Comprimido redondo de color entre blanco y blanquecino, de aproximadamente 10 mm x 3,65 mm, marcado con "11" en una cara y en una ranura en la otra cara.

La ranura no se debe utilizar para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Sapropterina Dipharma está indicado para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia (HPA) en pacientes adultos y pediátricos de cualquier edad, que sufren fenilcetonuria (PKU), que han mostrado responder a este tipo de tratamiento (ver sección 4.2).

Sapropterina Dipharma está también indicado para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia (HPA) en pacientes adultos y pediátricos de cualquier edad que padecen deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4), que han mostrado responder a este tipo de tratamiento (ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con dihidrocloruro de sapropterina debe iniciarse y supervisarse por un especialista en el tratamiento de la fenilketonuria y en la deficiencia de BH4.

Durante el tratamiento con este medicamento, es necesario realizar un control activo de la ingesta de fenilalanina y de proteínas totales para asegurar un control adecuado de los niveles plasmáticos de fenilalanina y un equilibrio nutricional.

Como la HPA debida a PKU o a deficiencia de BH4 es una afección crónica, una vez se compruebe la respuesta, Sapropterina Dipharma se administrará como tratamiento a largo plazo (ver sección 5.1)

Posología

PKU

La dosis inicial de dihidrocloruro de sapropterina en pacientes adultos y pediátricos que padecen PKU es de 10 mg/kg de peso una vez al día. La dosis se ajusta generalmente entre 5 y 20 mg/kg/día, para alcanzar y mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina adecuados definidos por el médico.

Deficiencia de BH4

La dosis inicial de dihidrocloruro de sapropterina en pacientes adultos y pediátricos con deficiencia de BH4 es de 2 a 5 mg/kg de peso corporal en dosis diaria total. Las dosis se pueden ajustar hasta alcanzar un total de 20 mg/kg al día.

Sapropterina Dipharma se presenta en comprimido soluble de 100 mg. La dosis diaria calculada de acuerdo al peso corporal debe redondearse al múltiplo de 100 más próximo. Por ejemplo, una dosis calculada de entre 401 y 450 mg se debe redondear a la baja a 400 mg, correspondiente a cuatro comprimidos. Una dosis calculada de entre 451 y 499 mg debe redondearse hasta 500 mg correspondientes a 5 comprimidos.

Ajustes de la dosis

Es posible que el tratamiento con dihidrocloruro de sapropterina reduzca los niveles plasmáticos de fenilalanina por debajo del nivel terapéutico deseado. Puede ser necesario ajustar la dosis de dihidrocloruro de sapropterina o modificar la ingesta de fenilalanina con la dieta para alcanzar y mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina dentro del margen terapéutico deseado.

Se deben determinar los niveles sanguíneos de fenilalanina y de tirosina, en especial en la población pediátrica, una o dos semanas después de cada ajuste de la dosis, y monitorizarlos de forma frecuente a partir de entonces, bajo la supervisión del médico responsable del tratamiento.

Si se observa un control inadecuado de los niveles sanguíneos de fenilalanina durante el tratamiento con dihidrocloruro de sapropterina, se debe verificar el cumplimiento del tratamiento prescrito y de la dieta por parte del paciente antes de considerar la posibilidad de un ajuste de la dosis de sapropterina.

La interrupción del tratamiento debe efectuarse solamente bajo la supervisión del médico. Será necesaria una monitorización más frecuente, debido al posible aumento de los niveles plasmáticos de fenilalanina. Puede ser necesario modificar la ingesta de fenilalanina con la dieta para mantener los niveles plasmáticos dentro del margen terapéutico deseado.

Determinación de la respuesta

Es muy importante comenzar el tratamiento tan pronto como sea posible para evitar la aparición de manifestaciones clínicas irreversibles de alteraciones neurológicas en pacientes pediátricos así como de déficits cognitivos y alteraciones psiquiátricas en adultos debidas a niveles elevados sostenidos de fenilalanina plasmática.

La respuesta a este medicamento viene determinada por una reducción de la fenilalanina plasmática. Los niveles de fenilalanina en sangre se deben medir antes de administrar dihidrocloruro de

sapropterina y tras una semana de uso con la dosis inicial recomendada. Si se observa una reducción en la fenilalanina plasmática no satisfactoria, se puede aumentar la dosis semanalmente hasta 20 mg/kg/día con una monitorización semanal continua de la concentración plasmática de fenilalanina durante un mes. A lo largo de este periodo, la ingesta de fenilalanina con la dieta se debe mantener constante.

Una respuesta satisfactoria se define como una reducción en los niveles plasmáticos de fenilalanina de $\geq 30\%$ o alcanzar los objetivos terapéuticos de fenilalanina plasmática definidos para un paciente individual por el médico que lo trata. Los pacientes en los que no se logra este nivel de respuesta en el mes de prueba, se deben considerar como no respondedores; estos pacientes no se deben tratar con dihidrocloruro de sapropterina y se debe interrumpir su administración.

Una vez establecida la respuesta al medicamento, la dosis se puede ajustar en un rango de entre 5 y 20 mg/kg/día según la respuesta al tratamiento.

Se recomienda analizar los niveles plasmáticos de fenilalanina y tirosina una o dos semanas después de cada ajuste de dosis y monitorizarlos frecuentemente a partir de entonces bajo la dirección del médico responsable. Los pacientes tratados con dihidrocloruro de sapropterina deben continuar con una dieta restrictiva en fenilalanina y someterse a evaluación clínica regular (como monitorización de los niveles de fenilalanina y tirosina en sangre, ingesta de nutrientes y desarrollo psicomotriz).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dihidrocloruro de sapropterina en pacientes mayores de 65 años. Se deben extremar las precauciones cuando se prescriba a pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dihidrocloruro de sapropterina en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Deberán extremarse las precauciones cuando se prescriba a estos pacientes.

Población pediátrica

La posología es la misma para adultos, niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral, después de la disolución.

Los comprimidos de Sapropterina Dipharma deben administrarse con una comida, para aumentar la absorción.

Para pacientes con PKU debe administrarse Sapropterina Dipharma en forma de dosis única diaria y a la misma hora cada día preferiblemente por la mañana.

Para pacientes con deficiencia de BH4, debe dividirse la dosis total diaria en 2 o 3 administraciones distribuidas a lo largo del día.

El número de comprimidos prescritos se introducirán en un vaso o taza de agua removiendo hasta que se disuelvan. Pueden necesitarse algunos minutos para que los comprimidos se disuelvan. Para que se disuelvan antes los comprimidos pueden romperse. Pueden observarse pequeñas partículas en la solución que no afectarán la eficacia del medicamento. La solución debe beberse en los 15 o 20 minutos siguientes a su preparación.

Pacientes de peso corporal superior a 20 kg

El número de comprimidos prescritos deben introducirse en un vaso o taza con 120 - 240 ml de agua y removerse hasta su disolución.

Niños de hasta 20 kg de peso corporal

En el envase de Sapropterina Dipharma no se incluyen los dispositivos de medición necesarios para la administración a niños de hasta 20 kg de peso corporal (es decir, el vaso dosificador con graduaciones correspondientes a 20, 40, 60 y 80 ml y las jeringas para uso oral de 10 ml y 20 ml graduadas en divisiones de 1 ml). Estos dispositivos se suministran a los centros pediátricos especializados en errores congénitos del metabolismo para su entrega a los cuidadores de los pacientes.

Dependiendo de la dosis (en mg/kg/día), se debe disolver el número correspondiente de comprimidos en el volumen de agua indicado en las Tablas 1-4, de modo que el cálculo del volumen de solución que es preciso administrar se realiza en función de la dosis total diaria prescrita. El número de comprimidos prescritos para una dosis de 2, 5, 10 o 20 mg/kg/día se debe introducir en un vaso medidor (con marcas de graduación correspondientes a 20, 40, 60 y 80 ml) junto con la cantidad de agua indicada en las Tablas 1-4, y removerse hasta su disolución.

Cuando solo sea necesario administrar una parte de esta solución, se debe utilizar una jeringa para uso oral para extraer el volumen de solución que es preciso administrar. A continuación, la solución se puede transferir a otro vaso dosificador para la administración del medicamento. En los niños pequeños se puede usar una jeringa para uso oral. Se debe utilizar una jeringa para uso oral de 10 ml para la administración de volúmenes ≤ 10 ml y una jeringa para uso oral de 20 ml para la administración de volúmenes > 10 ml.

Tabla 1: Tabla de dosificación de 2 mg/kg al día para niños de hasta 20 kg de peso

Peso (kg)	Dosis total (mg/día)	Número de comprimidos que es preciso disolver (solo la concentración de 100 mg)	Volumen de disolución (ml)	Volumen de solución que es preciso administrar (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

*Refleja el volumen de la dosis total diaria.

Desechar la solución no utilizada en 20 minutos para disolución de comprimidos.

Tabla 2: Tabla de dosificación de 5 mg/kg al día para niños de hasta 20 kg de peso

Peso (kg)	Dosis total (mg/día)	Número de comprimidos que es preciso disolver (solo la concentración de 100 mg)	Volumen de disolución (ml)	Volumen de solución que es preciso administrar (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

*Refleja el volumen de la dosis total diaria.

Desechar la solución no utilizada en 20 minutos para disolución de comprimidos.

Tabla 3: Tabla de dosificación de 10 mg/kg al día para niños de hasta 20 kg de peso

Peso (kg)	Dosis total (mg/día)	Número de comprimidos que es preciso disolver (solo la concentración de 100 mg)	Volumen de disolución (ml)	Volumen de solución que es preciso administrar (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

*Refleja el volumen de la dosis total diaria.

Desechar la solución no utilizada en 20 minutos para disolución de comprimidos.

Tabla 4: Tabla de dosificación de 20 mg/kg al día para niños de hasta 20 kg de peso

Peso (kg)	Dosis total (mg/día)	Número de comprimidos que es preciso disolver (solo la concentración de	Volumen de disolución (ml)	Volumen de solución que es preciso administrar (ml)*
------------------	-----------------------------	--	-----------------------------------	---

		100 mg)		
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

*Refleja el volumen de la dosis total diaria.

Desechar la solución no utilizada en 20 minutos para disolución de comprimidos.

Para la limpieza, se debe extraer el émbolo del cuerpo de la jeringa para uso oral. Ambas partes de la jeringa para uso oral y el vaso dosificador deben lavarse con agua tibia y secarse al aire. Una vez seca la jeringa para uso oral, el émbolo se debe introducir de nuevo en el cuerpo de la jeringa. La jeringa para uso oral y el vaso dosificador deben guardarse para el próximo uso.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ingesta alimentaria

Los pacientes tratados con dihidrocloruro de sapropterina deben continuar con una dieta restrictiva en fenilalanina y someterse a evaluación clínica regular (como monitorización de fenilalanina y tirosina en sangre, ingesta de nutrientes y desarrollo psicomotriz).

Valores sanguíneos bajos de fenilalanina y tirosina

La alteración mantenida o recurrente de la vía metabólica de la fenilalanina-tirosina-dihidroxi-L-fenilalanina (DOPA) puede producir una deficiencia en las proteínas corporales y en la síntesis de neurotransmisores. Una exposición prolongada a niveles bajos de fenilalanina y tirosina en la infancia se ha asociado a alteraciones en el desarrollo neurológico. Durante el tratamiento con dihidrocloruro de sapropterina, es necesario un control activo de la ingesta de fenilalanina dietética y del total de proteínas para garantizar un control adecuado de los niveles plasmáticos de fenilalanina y tirosina así como un equilibrio nutricional.

Trastornos de la salud

Se recomienda consultar con el médico en caso de enfermedad puesto que los niveles plasmáticos de fenilalanina pueden aumentar.

Trastornos convulsivos

Se debe actuar con precaución cuando se prescriba dihidrocloruro de sapropterina a los pacientes que reciben tratamiento con levodopa. En los pacientes que padecen una deficiencia de BH4 se han observado casos de convulsiones, exacerbación de las mismas, aumento de la excitabilidad y la irritabilidad durante la administración conjunta de levodopa y sapropterina (ver sección 4.5).

Interrupción del tratamiento

Tras la interrupción del tratamiento, puede aparecer un efecto de rebote, definido como un aumento de la concentración plasmática de fenilalanina por encima de los valores existentes antes del tratamiento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aunque no se han estudiado los efectos de la administración simultánea de inhibidores de la dihidrofolato reductasa (p. ej. metotrexato, trimetoprim), puede que estos medicamentos interfieran en el metabolismo de BH4. Se recomienda precaución al usar estos medicamentos junto con dihidrocloruro de sapropterina.

La BH4 es un cofactor de la óxido nítrico sintetasa. Se recomienda precaución al usar simultáneamente dihidrocloruro de sapropterina con todos los medicamentos que causen vasodilatación, incluso los de administración tópica, que afectan al metabolismo o la acción del óxido nítrico (NO) incluyendo los dadores clásicos de NO (p. ej. trinitrato de glicerilo (GTN), dinitrato de isosorbida (ISDN), nitroprusido sódico (SNP), molsidomina), los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) y el minoxidilo.

La prescripción de dihidrocloruro de sapropterina a pacientes en tratamiento con levodopa se debe realizar con precaución. Durante la administración conjunta de levodopa y sapropterina en pacientes con deficiencia de BH4, se han observado casos de convulsiones, exacerbación de las mismas, y aumento de la excitabilidad y de la irritabilidad.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de dihidrocloruro de sapropterina en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del embarazo, desarrollo embrionario, parto o desarrollo postnatal.

Los datos de riesgo materno y/o embriofetal disponibles asociados a la enfermedad del Estudio Colaborativo de la Fenilcetonuria Materna, con una cantidad moderada de embarazos y nacimientos de niños vivos (entre 300-1.000) en mujeres afectadas por PKU, demostraron que niveles no controlados de fenilalanina superiores a 600 $\mu\text{mol/l}$ están asociados a una incidencia muy elevada de anomalías neurológicas, cardíacas y del crecimiento y a dimorfismo facial.

Por lo tanto, se deben controlar estrictamente los niveles plasmáticos de fenilalanina de la madre antes y durante el embarazo. Si no se controlan estrictamente los niveles plasmáticos de fenilalanina de la madre antes y durante el embarazo puede ser nocivo para la madre y el feto. En este grupo de pacientes, el tratamiento de primera línea es la restricción de la ingesta de fenilalanina con la dieta, supervisada por el médico antes y durante todo el embarazo.

Se debe considerar el uso de dihidrocloruro de sapropterina sólo si una dieta estricta no reduce satisfactoriamente los niveles plasmáticos de fenilalanina. La prescripción a mujeres embarazadas se debe realizar con precaución.

Lactancia

Se desconoce si la sapropterina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Dihidrocloruro de sapropterina no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

En los estudios preclínicos no se observaron efectos de la sapropterina sobre la fertilidad masculina o femenina

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Sapropterina Dipharma sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Aproximadamente el 35% de los 579 pacientes de edad igual o superior a 4 años tratados con dihidrocloruro de sapropterina (5 a 20 mg/kg/día) en los ensayos clínicos con dihidrocloruro de sapropterina experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son cefalea y rinorrea.

En un ensayo clínico posterior, aproximadamente el 30% de los 27 niños menores de 4 años tratados con dihidrocloruro de sapropterina (10 o 20 mg/kg/día) experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son “disminución de los niveles de aminoácidos” (hipofenilalaninemia), vómitos y rinitis.

Tabla de reacciones adversas

En los ensayos clínicos pivotaes y en la experiencia poscomercialización con sapropterina, se han detectado las siguientes reacciones adversas.

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada a continuación:
Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad (incluidas reacciones alérgicas graves) y erupciones

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipofenilalaninemia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Rinorrea
Frecuentes: Dolor faringolaríngeo, congestión nasal, tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, náuseas
Frecuencia no conocida: Gastritis, esofagitis

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños fueron básicamente similares a las de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han notificado cefalea y mareos tras la administración de dihidrocloruro de sapropterina por encima de la dosis máxima recomendada de 20 mg/kg/día. El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático. Se observó un acortamiento del intervalo QT (-8,32 ms en un estudio con una única dosis supratrapéutica de 100 mg/kg (5 veces la dosis máxima recomendada); esto se debe tener en cuenta al tratar pacientes que tienen un intervalo QT corto previo (ej. pacientes con síndrome de QT corto congénito).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo, productos varios para el tracto alimentario y el metabolismo, código ATC: A16AX07

Mecanismo de acción

La hiperfenilalaninemia (HPA) se diagnostica como un aumento anormal de los niveles plasmáticos de fenilalanina y, generalmente, está causada por mutaciones autosómicas recesivas en los genes que codifican la enzima fenilalanina hidroxilasa (en el caso de la fenilcetonuria, PKU) o las enzimas implicadas en la biosíntesis o regeneración de la 6R-tetrahidrobiopterina (6R-BH4) (en el caso de la deficiencia de BH4). La deficiencia de BH4 es un grupo de trastornos derivados de mutaciones o deleciones en el gen que codifica una de las cinco enzimas implicadas en la biosíntesis o reutilización de la BH4. En ambos casos, la fenilalanina no puede transformarse de manera eficaz en el aminoácido tirosina, lo que provoca un aumento de los niveles plasmáticos de fenilalanina.

La sapropterina es una versión sintética de la 6R-BH4 natural, que es un cofactor de las hidroxilasas de fenilalanina, tirosina y triptófano.

La justificación de la administración de dihidrocloruro de sapropterina en pacientes con PKU que responde a BH4 es aumentar la actividad de la fenilalanina hidroxilasa defectuosa y así aumentar o restituir el metabolismo oxidativo de la fenilalanina lo suficiente para reducir o mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina, evitar o reducir aún más la acumulación de fenilalanina, y aumentar la tolerancia a la ingesta de fenilalanina en la dieta. La justificación de la administración de

dihidrocloruro de sapropterina en pacientes con deficiencia de BH4 es restituir los niveles deficitarios, restableciendo la actividad de la fenilalanina hidroxilasa.

Eficacia clínica

El programa de desarrollo clínico en fase III de sapropterina incluyó 2 ensayos aleatorizados y controlados con placebo en pacientes con PKU. Los resultados de estos ensayos demostraron la eficacia de sapropterina para reducir los niveles plasmáticos de fenilalanina y aumentar la tolerancia a la ingesta de fenilalanina.

En 88 pacientes con un control insuficiente de la PKU y con niveles plasmáticos de fenilalanina elevados en el periodo de selección, la administración de 10 mg/kg/día de dihidrocloruro de sapropterina redujo significativamente los niveles plasmáticos de fenilalanina en comparación con el placebo. Los niveles plasmáticos basales de fenilalanina en el grupo tratado con sapropterina y en el que recibió placebo era similar, con una media \pm DE de niveles plasmáticos basales de fenilalanina de $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ y $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$, respectivamente. La media \pm DE de la disminución de los niveles plasmáticos de fenilalanina respecto al valor basal al final del periodo de 6 semanas del estudio fue de $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ para el grupo tratado con sapropterina ($n=41$) frente a un aumento observado en el grupo que recibió placebo de $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ ($n=47$) ($p < 0,001$). En los pacientes con unos niveles plasmáticos basales de fenilalanina $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, el 41,9 % (13/31) de los tratados con sapropterina y el 13,2 % (5/38) de los tratados con placebo, presentaron niveles plasmáticos de fenilalanina $< 600 \mu\text{mol/l}$ al final del periodo de 6 semanas del estudio ($p = 0,012$).

En un estudio independiente de 10 semanas de duración, controlado con placebo, a 45 pacientes con PKU y concentraciones sanguíneas de fenilalanina controladas gracias a una dieta estable restrictiva en fenilalanina (fenilalanina plasmática $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ en el momento de la inclusión) se les asignó aleatoriamente en una proporción 3:1 a un tratamiento con dihidrocloruro de sapropterina 20 mg/kg/día ($n = 33$) o placebo ($n = 12$). Tras 3 semanas de tratamiento con dihidrocloruro de sapropterina 20 mg/kg/día, los niveles de fenilalanina plasmáticos se redujeron de forma significativa; la media \pm DE de la disminución desde los niveles basales de fenilalanina es este grupo fue $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Tras 3 semanas, los sujetos de ambos grupos, sapropterina y placebo, mantuvieron sus dietas restrictivas en fenilalanina y la ingesta de fenilalanina se aumentó o redujo utilizando suplementos de fenilalanina estandarizados con el fin de mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina $< 360 \mu\text{mol/l}$. Se observó una diferencia significativa en la tolerancia a la ingesta de fenilalanina en el grupo tratado con sapropterina con respecto al que recibió placebo. La media \pm DE del aumento de la tolerancia a la ingesta de fenilalanina fue de $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/día}$ en el grupo tratado con 20 mg/kg/día de dihidrocloruro de sapropterina en comparación con $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/día}$ en el grupo que recibió placebo ($p = 0,006$). En el grupo tratado con sapropterina, la media \pm DE de la tolerancia total a la ingesta de fenilalanina fue de $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/día}$ durante el tratamiento con 20 mg/kg/día de dihidrocloruro de sapropterina en comparación con $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/día}$ antes del tratamiento.

Población pediátrica

La seguridad, eficacia y farmacocinética poblacional de sapropterina en pacientes pediátricos < 7 años fueron estudiadas en dos ensayos abiertos.

El primer ensayo fue un ensayo multicéntrico abierto, aleatorizado y controlado en niños < 4 años con un diagnóstico confirmado de PKU. Se aleatorizó a 56 pacientes pediátricos < 4 años con PKU en proporción 1:1 para recibir 10 mg/kg/día de sapropterina junto con una dieta restrictiva en fenilalanina ($n = 27$) o solo una dieta restrictiva en fenilalanina ($n = 29$) durante un periodo de estudio de 26 semanas.

Se pretendía que todos los pacientes mantuviesen concentraciones sanguíneas de fenilalanina dentro de un intervalo de $120\text{-}360 \mu\text{mol/l}$ (definidas como ≥ 120 a $< 360 \mu\text{mol/l}$) mediante la ingesta dietética monitorizada durante el periodo de estudio de 26 semanas. Si tras aproximadamente 4 semanas la

tolerancia a la fenilalanina de un paciente no había aumentado > 20 % con respecto al valor basal, la dosis de sapropterina se incrementaba en un único paso a 20 mg/kg/día.

Los resultados de este ensayo demostraron que la dosificación diaria de 10 o 20 mg/kg/día de sapropterina junto con una dieta restrictiva en fenilalanina generaba mejorías estadísticamente significativas en la tolerancia a la ingesta de fenilalanina en comparación con la restricción de la ingesta de fenilalanina sola, al tiempo que mantenía las concentraciones sanguíneas de fenilalanina dentro del intervalo establecido como objetivo (≥ 120 a < 360 $\mu\text{mol/l}$). La tolerancia a la ingesta de fenilalanina media ajustada en el grupo tratado con sapropterina junto con una dieta restrictiva en fenilalanina fue de 80,6 mg/kg/día y estadísticamente mayor ($p < 0,001$) que la tolerancia a la ingesta de fenilalanina media ajustada del grupo tratado con terapia de fenilalanina sola (50,1 mg/kg/día). En el período de extensión del ensayo clínico, los pacientes mantuvieron la tolerancia a la ingesta de fenilalanina mientras estaban en tratamiento con sapropterina junto con una dieta restrictiva en fenilalanina, lo que demostró un beneficio sostenido durante 3,5 años.

El segundo ensayo fue un ensayo multicéntrico, abierto y no controlado diseñado para evaluar la seguridad y el efecto de la preservación de la función neurocognitiva de sapropterina 20 mg/kg/día en combinación con una dieta restrictiva en fenilalanina en niños con PKU de menos de 7 años en el momento de empezar el ensayo. Durante la parte 1 del ensayo (4 semanas), se evaluó la respuesta de los pacientes a sapropterina; durante la parte 2 del ensayo (hasta 7 años de seguimiento), se evaluó la función neurocognitiva con medidas adecuadas a la edad y se supervisó la seguridad a largo plazo en los pacientes que respondían a sapropterina. Los pacientes con deterioro neurocognitivo preexistente ($\text{IQ} < 80$) quedaron excluidos del ensayo. El 93 % de los pacientes se incluyó en la parte 1, y 65 pacientes se incluyeron en la parte 2. De estos, 49 (75 %) pacientes finalizaron el ensayo y 27 (42 %) pacientes proporcionaron datos para la escala Full Scale IQ (FSIQ) en el año 7.

Los índices medios de control dietético se mantuvieron entre 133 $\mu\text{mol/l}$ y 375 $\mu\text{mol/l}$ de fenilalanina en sangre para todos los grupos etarios en todos los puntos temporales. En el inicio, la puntuación Bayley-III media (102, DE = 9,1, n = 27), la puntuación WPPSI-III (101, DE = 11, n = 34) y la puntuación WISC-IV (113, DE = 9,8, n = 4) estuvieron dentro del intervalo medio correspondiente a la población normativa.

En 62 pacientes con un mínimo de dos evaluaciones FSIQ, el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % del cambio medio durante un periodo medio de 2 años fue de -1,6 puntos, dentro de la variación clínicamente esperada de ± 5 puntos. No se identificaron otras reacciones adversas con el tratamiento a largo plazo de sapropterina durante un tiempo medio de 6,5 años en niños de menos de 7 años en el momento de empezar el ensayo.

Se han realizado estudios limitados en pacientes menores de 4 años con deficiencia de BH4 utilizando otra formulación del mismo principio activo (sapropterina) u otra preparación de BH4 no registrada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La sapropterina se absorbe después de la administración oral del comprimido disuelto y la concentración máxima en sangre (C_{max}) se alcanza al cabo de 3 o 4 horas de la administración en ayunas. Los alimentos afectan a la velocidad y la magnitud de absorción de sapropterina. La absorción de sapropterina es mayor tras la ingestión de una comida rica en grasas y calorías, en comparación con la absorción en ayunas, lo que resulta como media en una concentración plasmática máxima alcanzada 4 ó 5 horas después de la administración entre un 40 y un 85 % mayor.

La biodisponibilidad absoluta o la biodisponibilidad en humanos tras la administración oral se desconoce.

Distribución

En estudios no clínicos, la sapropterina se distribuyó principalmente a los riñones, las glándulas suprarrenales y al hígado, tal y como determinan los niveles de las concentraciones de biopterina total y reducida. En ratas, tras la administración de dihidrocloruro de sapropterina marcado radiactivamente, se detectó radiactividad en fetos. La excreción de biopterina total en la leche materna se demostró en las ratas por vía intravenosa. Tras la administración oral en ratas de 10 mg/kg de dihidrocloruro de sapropterina, no se observó aumento en las concentraciones de biopterina total en fetos ni en leche materna.

Biotransformación

El dihidrocloruro de sapropterina se metaboliza principalmente en el hígado a dihidrobiopterina y biopterina. Dado que el dihidrocloruro de sapropterina es una versión sintética de la 6R-BH4 natural, se puede deducir razonablemente que su metabolismo será similar, incluida la regeneración de 6R-BH4.

Eliminación

Tras la administración intravenosa en ratas, el dihidrocloruro de sapropterina se elimina principalmente en la orina. Tras la administración oral, se elimina principalmente en las heces mientras que en la orina se eliminan pequeñas cantidades.

Farmacocinética poblacional

El análisis de la farmacocinética poblacional de la sapropterina, que incluyó a pacientes desde el nacimiento hasta los 49 años de edad, mostró que el peso corporal es la única covariable que afecta sustancialmente al aclaramiento o al volumen de distribución.

Interacciones del medicamento

Estudios in vitro

In vitro, la sapropterina no inhibió CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4/5, ni indujo CYP1A2, 2B6, ni 3A4/5.

De acuerdo con los resultados de un estudio *in vitro*, existe la posibilidad de que la dihidrocloruro de sapropterina inhiba la p-glicoproteína (P-gp) y la proteína resistente al cáncer de mama (PRCM) en el intestino a dosis terapéuticas. Para inhibir la PRCM se necesita una concentración intestinal de sapropterina más alta que para la P-gp, ya que la potencia inhibitoria sobre la PRCM en el intestino ($IC_{50} = 267 \mu M$) es más baja que sobre la P-gp ($IC_{50} = 158 \mu M$).

Estudios in vivo

En sujetos sanos, la administración de una dosis única de sapropterina a la dosis terapéutica máxima de 20 mg/kg no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de una dosis única de digoxina (sustrato de Pgp) administrada de forma concomitante. De acuerdo con los resultados *in vitro* e *in vivo*, es poco probable que la administración conjunta de sapropterina aumente la exposición sistémica a medicamentos que son sustratos para la PRCM.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad (SNC, respiratorio, cardiovascular, genitourinario) y toxicidad para la reproducción.

Se observó una mayor incidencia de morfología microscópica renal alterada (basofilia en el túbulo recolector) en ratas, tras la administración oral crónica de dihidrocloruro de sapropterina a dosis iguales o ligeramente superiores a las dosis máximas recomendadas en humanos.

Se observó que la sapropterina era un mutágeno débil en células bacterianas y se detectó un aumento de anomalías cromosómicas en células de pulmón y ovario de hámster chino. No obstante, la sapropterina no ha demostrado capacidad genotóxica en la prueba in vitro con linfocitos humanos ni en las pruebas in vivo con micronúcleos de ratón.

No se observó actividad oncogénica en un estudio sobre carcinogénesis oral en ratones con dosis de hasta 250 mg/kg/día (entre 12,5 y 50 veces el rango de dosis terapéutica en humanos).

Se ha observado emesis tanto en los estudios de seguridad farmacológica como en los estudios de toxicidad con dosis repetidas. Se considera que la emesis está relacionada con el pH de la solución de sapropterina.

No se detectó evidencia clara de actividad teratogénica en ratas ni conejos a dosis aproximadamente 3 y 10 veces las dosis máximas recomendadas en humanos, en función de la superficie corporal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)
Crospovidona tipo A
Copovidona K 28
Ácido ascórbico (E300)
Estearil fumarato de sodio
Riboflavina (E101)
Sílice coloidal anhidra (E551)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad con cierre de seguridad a prueba de niños con tapón de rosca que contiene desecante (sílice).

Cada frasco contiene 30 o 120 comprimidos solubles.
1 frasco por envase.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Manipulación

Para consultar las instrucciones de uso, ver sección 4.2

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/02/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sapropterina Dipharma 100 mg polvo para solución oral
Sapropterina Dipharma 500 mg polvo para solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sapropterina Dipharma 100 mg polvo para solución oral

Cada sobre contiene 100 mg de dihidrocloruro de sapropterina (sapropterin dihydrochloride) equivalentes a 77 mg de sapropterina.

Sapropterina Dipharma 500 mg polvo para solución oral

Cada sobre contiene 500 mg de dihidrocloruro de sapropterina (sapropterin dihydrochloride) equivalentes a 384 mg de sapropterina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada sobre contiene 1,6 mmol (62,7 mg) de potasio

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral.

Polvo de color entre blanquecino y amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Sapropterina Dipharma está indicado para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia (HPA) en pacientes adultos y pediátricos de cualquier edad, que sufren fenilcetonuria (PKU), que han mostrado responder a este tipo de tratamiento (ver sección 4.2).

Sapropterina Dipharma está también indicado para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia (HPA) en pacientes adultos y pediátricos de cualquier edad que padecen deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4), que han mostrado responder a este tipo de tratamiento (ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con dihidrocloruro de sapropterina debe iniciarse y supervisarse por un especialista en el tratamiento de la fenilketonuria y en la deficiencia de BH4.

Durante el tratamiento con este medicamento, es necesario realizar un control activo de la ingesta de fenilalanina y de proteínas totales para asegurar un control adecuado de los niveles plasmáticos de fenilalanina y un equilibrio nutricional.

Como la HPA debida a PKU o a deficiencia de BH4 es una afección crónica, una vez se compruebe la respuesta, Sapropterina Dipharma se administrará como tratamiento a largo plazo (ver sección 5.1)

Posología

PKU

La dosis inicial de dihidrocloruro de sapropterina en pacientes adultos y pediátricos que padecen PKU es de 10 mg/kg de peso una vez al día. La dosis se ajusta generalmente entre 5 y 20 mg/kg/día, para alcanzar y mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina adecuados definidos por el médico.

Deficiencia de BH4

La dosis inicial de dihidrocloruro de sapropterina en pacientes adultos y pediátricos con deficiencia de BH4 es de 2 a 5 mg/kg de peso corporal en dosis diaria total. Las dosis se pueden ajustar hasta alcanzar un total de 20 mg/kg al día.

En pacientes con un peso corporal superior a 20 kg, la dosis diaria calculada en función del peso corporal debe redondearse al múltiplo más próximo a 100 mg.

Ajustes de la dosis

Es posible que el tratamiento con dihidrocloruro de sapropterina reduzca los niveles plasmáticos de fenilalanina por debajo del nivel terapéutico deseado. Puede ser necesario ajustar la dosis de dihidrocloruro de sapropterina o modificar la ingesta de fenilalanina con la dieta para alcanzar y mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina dentro del margen terapéutico deseado.

Se deben determinar los niveles sanguíneos de fenilalanina y de tirosina, en especial en la población pediátrica, una o dos semanas después de cada ajuste de la dosis, y monitorizarlos de forma frecuente a partir de entonces, bajo la supervisión del médico responsable del tratamiento.

Si se observa un control inadecuado de los niveles sanguíneos de fenilalanina durante el tratamiento con dihidrocloruro de sapropterina, se debe verificar el cumplimiento del tratamiento prescrito y de la dieta por parte del paciente antes de considerar la posibilidad de un ajuste de la dosis de sapropterina.

La interrupción del tratamiento debe efectuarse solamente bajo la supervisión del médico. Será necesaria una monitorización más frecuente, debido al posible aumento de los niveles plasmáticos de fenilalanina. Puede ser necesario modificar la ingesta de fenilalanina con la dieta para mantener los niveles plasmáticos dentro del margen terapéutico deseado.

Determinación de la respuesta

Es muy importante comenzar el tratamiento tan pronto como sea posible para evitar la aparición de manifestaciones clínicas irreversibles de alteraciones neurológicas en pacientes pediátricos así como de déficits cognitivos y alteraciones psiquiátricas en adultos debidas a niveles elevados sostenidos de fenilalanina plasmática.

La respuesta a este medicamento viene determinada por una reducción de la fenilalanina plasmática. Los niveles de fenilalanina en sangre se deben medir antes de administrar dihidrocloruro de sapropterina y tras una semana de uso con la dosis inicial recomendada. Si se observa una reducción en la fenilalanina plasmática no satisfactoria, se puede aumentar la dosis semanalmente hasta 20 mg/kg/día con una monitorización semanal continua de la concentración plasmática de fenilalanina

durante un mes. A lo largo de este periodo, la ingesta de fenilalanina con la dieta se debe mantener constante.

Una respuesta satisfactoria se define como una reducción en los niveles plasmáticos de fenilalanina de $\geq 30\%$ o alcanzar los objetivos terapéuticos de fenilalanina plasmática definidos para un paciente individual por el médico que lo trata. Los pacientes en los que no se logra este nivel de respuesta en el mes de prueba, se deben considerar como no respondedores; estos pacientes no se deben tratar con dihidrocloruro de sapropterina y se debe interrumpir su administración.

Una vez establecida la respuesta al medicamento, la dosis se puede ajustar en un rango de entre 5 y 20 mg/kg/día según la respuesta al tratamiento.

Se recomienda analizar los niveles plasmáticos de fenilalanina y tirosina una o dos semanas después de cada ajuste de dosis y monitorizarlos frecuentemente a partir de entonces bajo la dirección del médico responsable. Los pacientes tratados con dihidrocloruro de sapropterina deben continuar con una dieta restrictiva en fenilalanina y someterse a evaluación clínica regular (como monitorización de los niveles de fenilalanina y tirosina en sangre, ingesta de nutrientes y desarrollo psicomotriz).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dihidrocloruro de sapropterina en pacientes mayores de 65 años. Se deben extremar las precauciones cuando se prescriba a pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dihidrocloruro de sapropterina en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Deberán extremarse las precauciones cuando se prescriba a estos pacientes.

Población pediátrica

La posología es la misma para adultos, niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral, después de la disolución.

Sapropterina Dipharma debe administrarse con una comida, para aumentar la absorción.

Para pacientes con PKU debe administrarse Sapropterina Dipharma en forma de dosis única diaria y a la misma hora cada día preferiblemente por la mañana.

Para pacientes con deficiencia de BH4, debe dividirse la dosis total diaria en 2 o 3 administraciones distribuidas a lo largo del día.

La solución se debe consumir en los 30 minutos siguientes a la disolución inicial. La solución que no se use debe desecharse después de la administración.

Pacientes de peso corporal superior a 20 kg

El contenido del sobre (o sobres) debe verterse en 120 - 240 ml de agua y removerse hasta su disolución.

Niños de hasta 20 kg de peso corporal (usar solamente sobres de 100 mg de polvo)

En el envase de Sapropterina Dipharma no se incluyen los dispositivos de medición necesarios para la administración a niños de hasta 20 kg de peso corporal (es decir, el vaso dosificador con graduaciones correspondientes a 20, 40, 60 y 80 ml y las jeringas para uso oral de 10 ml y 20 ml graduadas en divisiones de 1 ml). Estos dispositivos se suministran a los centros pediátricos especializados en errores congénitos del metabolismo para su entrega a los cuidadores de los pacientes.

Se debe disolver el número correspondiente de sobres de 100 mg en el volumen de agua indicado en las Tablas 1- 4 en función de la dosis diaria total prescrita.

Cuando solo sea necesario administrar una parte de esta solución, se debe utilizar una jeringa para uso oral para extraer el volumen de solución que es preciso administrar. A continuación, la solución se puede transferir a otro vaso dosificador para la administración del medicamento. En los niños pequeños se puede usar una jeringa para uso oral. Se debe utilizar una jeringa para uso oral de 10 ml para la administración de volúmenes ≤ 10 ml y una jeringa para uso oral de 20 ml para la administración de volúmenes >10 ml.

Tabla 1: Tabla de dosificación de 2 mg/kg al día para niños de hasta 20 kg de peso

Peso (kg)	Dosis total (mg/día)	Número de sobres que es preciso disolver (solo la concentración de 100 mg)	Volumen de disolución (ml)	Volumen de solución que es preciso administrar (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

*Refleja el volumen de la dosis total diaria.

Desechar la solución no utilizada en 30 minutos para disolución de polvo.

Tabla 2: Tabla de dosificación de 5 mg/kg al día para niños de hasta 20 kg de peso

Peso (kg)	Dosis total (mg/día)	Número de sobres que es preciso disolver (solo la concentración de 100 mg)	Volumen de disolución (ml)	Volumen de solución que es preciso administrar (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

*Refleja el volumen de la dosis total diaria.

Desechar la solución no utilizada en 30 minutos para disolución de polvo.

Tabla 3: Tabla de dosificación de 10 mg/kg al día para niños de hasta 20 kg de peso

Peso (kg)	Dosis total (mg/día)	Número de sobres que es preciso disolver (solo la concentración de 100 mg)	Volumen de disolución (ml)	Volumen de solución que es preciso administrar (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

*Refleja el volumen de la dosis total diaria.

Desechar la solución no utilizada en 30 minutos para disolución de polvo.

Tabla 4: Tabla de dosificación de 20 mg/kg al día para niños de hasta 20 kg de peso

Peso (kg)	Dosis total (mg/día)	Número de sobres que es preciso disolver (solo la concentración de 100 mg)	Volumen de disolución (ml)	Volumen de solución que es preciso administrar (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

*Refleja el volumen de la dosis total diaria.

Desechar la solución no utilizada en 30 minutos para disolución de polvo.

Para la limpieza, se debe extraer el émbolo del cuerpo de la jeringa para uso oral. Ambas partes de la jeringa para uso oral y el vaso dosificador deben lavarse con agua tibia y secarse al aire. Una vez seca la jeringa para uso oral, el émbolo se debe introducir de nuevo en el cuerpo de la jeringa. La jeringa para uso oral y el vaso dosificador deben guardarse para el próximo uso.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ingesta alimentaria

Los pacientes tratados con dihidrocloruro de sapropterina deben continuar con una dieta restrictiva en fenilalanina y someterse a evaluación clínica regular (como monitorización de fenilalanina y tirosina en sangre, ingesta de nutrientes y desarrollo psicomotriz).

Valores sanguíneos bajos de fenilalanina y tirosina

La alteración mantenida o recurrente de la vía metabólica de la fenilalanina-tirosina-dihidroxi-L-fenilalanina (DOPA) puede producir una deficiencia en las proteínas corporales y en la síntesis de neurotransmisores. Una exposición prolongada a niveles bajos de fenilalanina y tirosina en la infancia se ha asociado a alteraciones en el desarrollo neurológico. Durante el tratamiento con dihidrocloruro de sapropterina, es necesario un control activo de la ingesta de fenilalanina dietética y del total de proteínas para garantizar un control adecuado de los niveles plasmáticos de fenilalanina y tirosina así como un equilibrio nutricional.

Trastornos de la salud

Se recomienda consultar con el médico en caso de enfermedad puesto que los niveles plasmáticos de fenilalanina pueden aumentar.

Trastornos convulsivos

Se debe actuar con precaución cuando se prescriba dihidrocloruro de sapropterina a los pacientes que reciben tratamiento con levodopa. En los pacientes que padecen una deficiencia de BH4 se han observado casos de convulsiones, exacerbación de las mismas, aumento de la excitabilidad y la irritabilidad durante la administración conjunta de levodopa y sapropterina (ver sección 4.5).

Interrupción del tratamiento

Tras la interrupción del tratamiento, puede aparecer un efecto de rebote, definido como un aumento de la concentración plasmática de fenilalanina por encima de los valores existentes antes del tratamiento.

Contenido de potasio

Sapropterina Dipharma 100 mg polvo para solución oral

Este medicamento contiene 0,3 mmol (11,7 mg) de potasio por sobre, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dietas pobres en potasio.

Sapropterina Dipharma 500 mg polvo para solución oral

Este medicamento contiene 1,6 mmol (62,6 mg) de potasio por sobre, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dietas pobres en potasio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aunque no se han estudiado los efectos de la administración simultánea de inhibidores de la dihidrofolato reductasa (p. ej. metotrexato, trimetoprim), puede que estos medicamentos interfieran en el metabolismo de BH4. Se recomienda precaución al usar estos medicamentos junto con dihidrocloruro de sapropterina.

La BH4 es un cofactor de la óxido nítrico sintetasa. Se recomienda precaución al usar simultáneamente dihidrocloruro de sapropterina con todos los medicamentos que causen vasodilatación, incluso los de administración tópica, que afectan al metabolismo o la acción del óxido nítrico (NO) incluyendo los dadores clásicos de NO (p. ej. trinitrato de glicerilo (GTN), dinitrato de isosorbida (ISDN), nitroprusido sódico (SNP), molsidomina), los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) y el minoxidilo.

La prescripción de dihidrocloruro de sapropterina a pacientes en tratamiento con levodopa se debe realizar con precaución. Durante la administración conjunta de levodopa y sapropterina en pacientes con deficiencia de BH4, se han observado casos de convulsiones, exacerbación de las mismas, y aumento de la excitabilidad y de la irritabilidad.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de dihidrocloruro de sapropterina en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del embarazo, desarrollo embrionario, parto o desarrollo postnatal.

Los datos de riesgo materno y/o embrionario disponibles asociados a la enfermedad del Estudio Colaborativo de la Fenilcetonuria Materna, con una cantidad moderada de embarazos y nacimientos de niños vivos (entre 300 - 1.000) en mujeres afectadas por PKU, demostraron que niveles no controlados de fenilalanina superiores a 600 $\mu\text{mol/l}$ están asociados a una incidencia muy elevada de anomalías neurológicas, cardíacas y del crecimiento y a dimorfismo facial.

Por lo tanto, se deben controlar estrictamente los niveles plasmáticos de fenilalanina de la madre antes y durante el embarazo. Si no se controlan estrictamente los niveles plasmáticos de fenilalanina de la madre antes y durante el embarazo puede ser nocivo para la madre y el feto. En este grupo de pacientes, el tratamiento de primera línea es la restricción de la ingesta de fenilalanina con la dieta, supervisada por el médico antes y durante todo el embarazo.

Se debe considerar el uso de dihidrocloruro de sapropterina sólo si una dieta estricta no reduce satisfactoriamente los niveles plasmáticos de fenilalanina. La prescripción a mujeres embarazadas se debe realizar con precaución.

Lactancia

Se desconoce si la sapropterina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Dihidrocloruro de sapropterina no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

En los estudios preclínicos no se observaron efectos de la sapropterina sobre la fertilidad masculina o femenina

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Sapropterina Dipharma sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Aproximadamente el 35% de los 579 pacientes de edad igual o superior a 4 años tratados con dihidrocloruro de sapropterina (5 a 20 mg/kg/día) en los ensayos clínicos con dihidrocloruro de sapropterina experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son cefalea y rinorrea.

En un ensayo clínico posterior, aproximadamente el 30% de los 27 niños menores de 4 años tratados con dihidrocloruro de sapropterina (10 o 20 mg/kg/día) experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son “disminución de los niveles de aminoácidos” (hipofenilalaninemia), vómitos y rinitis.

Tabla de reacciones adversas

En los ensayos clínicos pivotaes y en la experiencia poscomercialización con sapropterina, se han detectado las siguientes reacciones adversas.

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada a continuación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad (incluidas reacciones alérgicas graves) y erupciones

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipofenilalaninemia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Rinorrea

Frecuentes: Dolor faringolaríngeo, congestión nasal, tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, náuseas

Frecuencia no conocida: Gastritis, esofagitis

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños fueron básicamente similares a las de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han notificado cefalea y mareos tras la administración de dihidrocloruro de sapropterina por encima de la dosis máxima recomendada de 20 mg/kg/día. El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático. Se observó un acortamiento del intervalo QT (-8,32 ms) en un estudio con una única dosis supratérmica de 100 mg/kg (5 veces la dosis máxima recomendada); esto se debe tener en cuenta al tratar pacientes que tienen un intervalo QT corto previo (ej. pacientes con síndrome de QT corto congénito).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo, productos varios para el tracto alimentario y el metabolismo, código ATC: A16AX07

Mecanismo de acción

La hiperfenilalaninemia (HPA) se diagnostica como un aumento anormal de los niveles plasmáticos de fenilalanina y, generalmente, está causada por mutaciones autosómicas recesivas en los genes que codifican la enzima fenilalanina hidroxilasa (en el caso de la fenilcetonuria, PKU) o las enzimas implicadas en la biosíntesis o regeneración de la 6R-tetrahidrobiopterina (6R-BH4) (en el caso de la deficiencia de BH4). La deficiencia de BH4 es un grupo de trastornos derivados de mutaciones o deleciones en el gen que codifica una de las cinco enzimas implicadas en la biosíntesis o reutilización de la BH4. En ambos casos, la fenilalanina no puede transformarse de manera eficaz en el aminoácido tirosina, lo que provoca un aumento de los niveles plasmáticos de fenilalanina.

La sapropterina es una versión sintética de la 6R-BH4 natural, que es un cofactor de las hidroxilasas de fenilalanina, tirosina y triptófano.

La justificación de la administración de dihidrocloruro de sapropterina en pacientes con PKU que responde a BH4 es aumentar la actividad de la fenilalanina hidroxilasa defectuosa y así aumentar o restituir el metabolismo oxidativo de la fenilalanina lo suficiente para reducir o mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina, evitar o reducir aún más la acumulación de fenilalanina, y aumentar la tolerancia a la ingesta de fenilalanina en la dieta. La justificación de la administración de dihidrocloruro de sapropterina en pacientes con deficiencia de BH4 es restituir los niveles deficitarios, restableciendo la actividad de la fenilalanina hidroxilasa.

Eficacia clínica

El programa de desarrollo clínico en fase III de sapropterina incluyó 2 ensayos aleatorizados y controlados con placebo en pacientes con PKU. Los resultados de estos ensayos demostraron la eficacia de sapropterina para reducir los niveles plasmáticos de fenilalanina y aumentar la tolerancia a la ingesta de fenilalanina.

En 88 pacientes con un control insuficiente de la PKU y con niveles plasmáticos de fenilalanina elevados en el periodo de selección, la administración de 10 mg/kg/día de dihidrocloruro de sapropterina redujo significativamente los niveles plasmáticos de fenilalanina en comparación con el placebo. Los niveles plasmáticos basales de fenilalanina en el grupo tratado con sapropterina y en el que recibió placebo era similar, con una media \pm DE de niveles plasmáticos basales de fenilalanina de $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ y $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$, respectivamente. La media \pm DE de la disminución de los niveles plasmáticos de fenilalanina respecto al valor basal al final del periodo de 6 semanas del estudio fue de $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ para el grupo tratado con sapropterina ($n=41$) frente a un aumento observado en el grupo que recibió placebo de $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ ($n=47$) ($p < 0,001$). En los pacientes con unos niveles plasmáticos basales de fenilalanina $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, el 41,9 % (13/31) de los tratados con sapropterina y el 13,2 % (5/38) de los tratados con placebo, presentaron niveles plasmáticos de fenilalanina $< 600 \mu\text{mol/l}$ al final del periodo de 6 semanas del estudio ($p = 0,012$).

En un estudio independiente de 10 semanas de duración, controlado con placebo, a 45 pacientes con PKU y concentraciones sanguíneas de fenilalanina controladas gracias a una dieta estable restrictiva en fenilalanina (fenilalanina plasmática $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ en el momento de la inclusión) se les asignó aleatoriamente en una proporción 3:1 a un tratamiento con dihidrocloruro de sapropterina 20 mg/kg/día ($n = 33$) o placebo ($n = 12$). Tras 3 semanas de tratamiento con dihidrocloruro de sapropterina 20 mg/kg/día, los niveles de fenilalanina plasmáticos se redujeron de forma significativa; la media \pm DE de la disminución desde los niveles basales de fenilalanina es este grupo fue $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Tras 3 semanas, los sujetos de ambos grupos, sapropterina y placebo, mantuvieron sus dietas restrictivas en fenilalanina y la ingesta de fenilalanina se aumentó o redujo utilizando suplementos de fenilalanina estandarizados con el fin de mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina $< 360 \mu\text{mol/l}$. Se observó una diferencia significativa en la tolerancia a la ingesta de fenilalanina en el grupo tratado con sapropterina con respecto al que recibió placebo. La media \pm DE del aumento de la tolerancia a la ingesta de fenilalanina fue de $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/día}$ en el grupo tratado con 20 mg/kg/día de dihidrocloruro de sapropterina en comparación con $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/día}$ en el grupo que recibió placebo ($p = 0,006$). En el grupo tratado con sapropterina, la media \pm DE de la tolerancia total a la ingesta de fenilalanina fue de $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/día}$ durante el tratamiento con 20 mg/kg/día de dihidrocloruro de sapropterina en comparación con $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/día}$ antes del tratamiento.

Población pediátrica

La seguridad, eficacia y farmacocinética poblacional de sapropterina en pacientes pediátricos < 7 años fueron estudiadas en dos ensayos abiertos.

El primer ensayo fue un ensayo multicéntrico abierto, aleatorizado y controlado en niños < 4 años con un diagnóstico confirmado de PKU. Se aleatorizó a 56 pacientes pediátricos < 4 años con PKU en proporción 1:1 para recibir 10 mg/kg/día de sapropterina junto con una dieta restrictiva en fenilalanina ($n = 27$) o solo una dieta restrictiva en fenilalanina ($n = 29$) durante un periodo de estudio de 26 semanas.

Se pretendía que todos los pacientes mantuviesen concentraciones sanguíneas de fenilalanina dentro de un intervalo de $120\text{-}360 \mu\text{mol/l}$ (definidas como ≥ 120 a $< 360 \mu\text{mol/l}$) mediante la ingesta dietética monitorizada durante el periodo de estudio de 26 semanas. Si tras aproximadamente 4 semanas la tolerancia a la fenilalanina de un paciente no había aumentado $> 20\%$ con respecto al valor basal, la dosis de sapropterina se incrementaba en un único paso a 20 mg/kg/día.

Los resultados de este ensayo demostraron que la dosificación diaria de 10 o 20 mg/kg/día de sapropterina junto con una dieta restrictiva en fenilalanina generaba mejorías estadísticamente significativas en la tolerancia a la ingesta de fenilalanina en comparación con la restricción de la ingesta de fenilalanina sola, al tiempo que mantenía las concentraciones sanguíneas de fenilalanina dentro del intervalo establecido como objetivo (≥ 120 a $< 360 \mu\text{mol/l}$). La tolerancia a la ingesta de fenilalanina media ajustada en el grupo tratado con sapropterina junto con una dieta restrictiva en fenilalanina fue de $80,6 \text{ mg/kg/día}$ y estadísticamente mayor ($p < 0,001$) que la tolerancia a la ingesta de fenilalanina media ajustada del grupo tratado con terapia de fenilalanina sola ($50,1 \text{ mg/kg/día}$). En el período de extensión del ensayo clínico, los pacientes mantuvieron la tolerancia a la ingesta de

fenilalanina mientras estaban en tratamiento con sapropterina junto con una dieta restrictiva en fenilalanina, lo que demostró un beneficio sostenido durante 3,5 años.

El segundo ensayo fue un ensayo multicéntrico, abierto y no controlado diseñado para evaluar la seguridad y el efecto de la preservación de la función neurocognitiva de sapropterina 20 mg/kg/día en combinación con una dieta restrictiva en fenilalanina en niños con PKU de menos de 7 años en el momento de empezar el ensayo. Durante la parte 1 del ensayo (4 semanas), se evaluó la respuesta de los pacientes a sapropterina; durante la parte 2 del ensayo (hasta 7 años de seguimiento), se evaluó la función neurocognitiva con medidas adecuadas a la edad y se supervisó la seguridad a largo plazo en los pacientes que respondían a sapropterina. Los pacientes con deterioro neurocognitivo preexistente (IQ < 80) quedaron excluidos del ensayo. El 93 % de los pacientes se incluyó en la parte 1, y 65 pacientes se incluyeron en la parte 2. De estos, 49 (75 %) pacientes finalizaron el ensayo y 27 (42 %) pacientes proporcionaron datos para la escala Full Scale IQ (FSIQ) en el año 7.

Los índices medios de control dietético se mantuvieron entre 133 $\mu\text{mol/l}$ y 375 $\mu\text{mol/l}$ de fenilalanina en sangre para todos los grupos etarios en todos los puntos temporales. En el inicio, la puntuación Bayley-III media (102, DE = 9,1, n = 27), la puntuación WPPSI-III (101, DE = 11, n = 34) y la puntuación WISC-IV (113, DE = 9,8, n = 4) estuvieron dentro del intervalo medio correspondiente a la población normativa.

En 62 pacientes con un mínimo de dos evaluaciones FSIQ, el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % del cambio medio durante un periodo medio de 2 años fue de -1,6 puntos, dentro de la variación clínicamente esperada de ± 5 puntos. No se identificaron otras reacciones adversas con el tratamiento a largo plazo de sapropterina durante un tiempo medio de 6,5 años en niños de menos de 7 años en el momento de empezar el ensayo.

Se han realizado estudios limitados en pacientes menores de 4 años con deficiencia de BH4 utilizando otra formulación del mismo principio activo (sapropterina) u otra preparación de BH4 no registrada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La sapropterina se absorbe después de la administración oral del comprimido disuelto y la concentración máxima en sangre (C_{max}) se alcanza al cabo de 3 o 4 horas de la administración en ayunas. Los alimentos afectan a la velocidad y la magnitud de absorción de sapropterina. La absorción de sapropterina es mayor tras la ingestión de una comida rica en grasas y calorías, en comparación con la absorción en ayunas, lo que resulta como media en una concentración plasmática máxima alcanzada 4 ó 5 horas después de la administración entre un 40 y un 85 % mayor.

La biodisponibilidad absoluta o la biodisponibilidad en humanos tras la administración oral se desconoce.

Distribución

En estudios no clínicos, la sapropterina se distribuyó principalmente a los riñones, las glándulas suprarrenales y al hígado, tal y como determinan los niveles de las concentraciones de biopterina total y reducida. En ratas, tras la administración de dihidrocloruro de sapropterina marcado radiactivamente, se detectó radiactividad en fetos. La excreción de biopterina total en la leche materna se demostró en las ratas por vía intravenosa. Tras la administración oral en ratas de 10 mg/kg de dihidrocloruro de sapropterina, no se observó aumento en las concentraciones de biopterina total en fetos ni en leche materna.

Biotransformación

El dihidrocloruro de sapropterina se metaboliza principalmente en el hígado a dihidrobiopterina y biopterina. Dado que el dihidrocloruro de sapropterina es una versión sintética de la 6R-BH4 natural,

se puede deducir razonablemente que su metabolismo será similar, incluida la regeneración de 6R-BH4.

Eliminación

Tras la administración intravenosa en ratas, el dihidrocloruro de sapropterina se elimina principalmente en la orina. Tras la administración oral, se elimina principalmente en las heces mientras que en la orina se eliminan pequeñas cantidades.

Farmacocinética poblacional

El análisis de la farmacocinética poblacional de la sapropterina, que incluyó a pacientes desde el nacimiento hasta los 49 años de edad, mostró que el peso corporal es la única covariable que afecta sustancialmente al aclaramiento o al volumen de distribución.

Interacciones del medicamento

Estudios in vitro

In vitro, la sapropterina no inhibió CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4/5, ni indujo CYP1A2, 2B6, ni 3A4/5.

De acuerdo con los resultados de un estudio *in vitro*, existe la posibilidad de que la dihidrocloruro de sapropterina inhiba la p-glucoproteína (P-gp) y la proteína resistente al cáncer de mama (PRCM) en el intestino a dosis terapéuticas. Para inhibir la PRCM se necesita una concentración intestinal de sapropterina más alta que para la P-gp, ya que la potencia inhibitoria sobre la PRCM en el intestino ($IC_{50} = 267 \mu M$) es más baja que sobre la P-gp ($IC_{50} = 158 \mu M$).

Estudios in vivo

En sujetos sanos, la administración de una dosis única de sapropterina a la dosis terapéutica máxima de 20 mg/kg no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de una dosis única de digoxina (sustrato de Pgp) administrada de forma concomitante. De acuerdo con los resultados *in vitro* e *in vivo*, es poco probable que la administración conjunta de sapropterina aumente la exposición sistémica a medicamentos que son sustratos para la PRCM.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad (SNC, respiratorio, cardiovascular, genitourinario) y toxicidad para la reproducción.

Se observó una mayor incidencia de morfología microscópica renal alterada (basofilia en el túbulo recolector) en ratas, tras la administración oral crónica de dihidrocloruro de sapropterina a dosis iguales o ligeramente superiores a las dosis máximas recomendadas en humanos.

Se observó que la sapropterina era un mutágeno débil en células bacterianas y se detectó un aumento de anomalías cromosómicas en células de pulmón y ovario de hámster chino. No obstante, la sapropterina no ha demostrado capacidad genotóxica en la prueba *in vitro* con linfocitos humanos ni en las pruebas *in vivo* con micronúcleos de ratón.

No se observó actividad oncogénica en un estudio sobre carcinogénesis oral en ratones con dosis de hasta 250 mg/kg/día (entre 12,5 y 50 veces el rango de dosis terapéutica en humanos).

Se ha observado emesis tanto en los estudios de seguridad farmacológica como en los estudios de toxicidad con dosis repetidas. Se considera que la emesis está relacionada con el pH de la solución de sapropterina.

No se detectó evidencia clara de actividad teratogénica en ratas ni conejos a dosis aproximadamente 3 y 10 veces las dosis máximas recomendadas en humanos, en función de la superficie corporal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)
Citrato de potasio (E332)
Sucralosa (E955)
Ácido ascórbico (E300)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobre laminado de polietileno, tereftalato de polietileno y aluminio, con precintado térmico en los cuatro lados. Presenta una muesca interna en la esquina del sobre para facilitar su abertura.

Cada caja contiene 30 sobres.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Manipulación

Después de disolver el polvo Sapropterina Dipharma para solución oral en agua, la solución adquiere una apariencia transparente, entre incolora y amarillenta. Para consultar las instrucciones de uso, ver sección 4.2

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1620/003 100 mg sobre

EU/1/21/1620/004 500 mg sobre

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/02/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE Y ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sapropterina Dipharma 100 mg comprimidos solubles

sapropterin dihydrochloride

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido soluble contiene 100 mg de dihidrocloruro de sapropterina equivalentes a 77 mg de sapropterina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

comprimido soluble

30 comprimidos solubles

120 comprimidos solubles

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral, tras la disolución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[*Estuche solamente*]
Sapropterina Dipharma 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

[*Estuche solamente*]
Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

[*Estuche solamente*]
PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHEA 100 MG POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sapropterina Dipharma 100 mg polvo para solución oral

sapropterin dihydrochloride

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 100 mg de dihidrocloruro de sapropterina equivalentes a 77 mg de sapropterina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene potasio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

polvo para solución oral

30 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral, tras la disolución.

Sobres unidosis.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1620/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sapropterina Dipharma 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRE 100 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sapropterina Dipharma 100 mg polvo para solución oral

sapropterin dihydrochloride

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE 500 mg polvo para solución oral

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sapropterina Dipharma 500 mg polvo para solución oral

sapropterin dihydrochloride

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 500 mg de dihidrocloruro de sapropterina equivalentes a 384 mg de sapropterina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene potasio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

polvo para solución oral

30 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral, tras la disolución.

Sobres unidosis.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1620/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sapropterina Dipharma 500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRE 500 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sapropterina Dipharma 500 mg polvo para solución oral

sapropterin dihydrochloride

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Sapropterina Dipharma 100 mg comprimidos solubles dihidrocloruro de sapropterina (sapropterin dihydrochloride)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Sapropterina Dipharma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sapropterin Dipharma
3. Cómo tomar Sapropterin Dipharma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sapropterina Dipharma
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Sapropterina Dipharma y para qué se utiliza

Sapropterina Dipharma contiene el principio activo sapropterina, que es una copia sintética de una sustancia propia del cuerpo llamada tetrahydropterina (BH4). La BH4 es necesaria en el cuerpo para transformar un aminoácido llamado fenilalanina en otro aminoácido llamado tirosina.

Sapropterina Dipharma se utiliza para tratar la hiperfenilalaninemia (HPA) o fenilcetonuria (PKU) en pacientes de cualquier edad. La HPA y la PKU se deben a niveles anormalmente elevados de fenilalanina en sangre que pueden ser nocivos. Sapropterina Dipharma reduce estos niveles en algunos pacientes que responden a BH4 y puede ayudar a aumentar la cantidad de fenilalanina que puede incluirse en la dieta.

Este medicamento también se usa para tratar una enfermedad hereditaria denominada deficiencia de BH4 en los pacientes de cualquier edad, en la que el cuerpo no puede producir suficiente BH4. Debido a que los niveles de BH4 son muy bajos, el organismo no puede utilizar de forma adecuada la fenilalanina y los niveles de este aminoácido aumentan teniendo efectos perjudiciales. Al sustituir la BH4 que el cuerpo no puede producir, Sapropterina Dipharma reduce el exceso dañino de fenilalanina en la sangre y aumenta la tolerancia a la fenilalanina de la dieta.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sapropterina Dipharma

No tome Sapropterina Dipharma

- si es alérgico a la sapropterina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Sapropterina Dipharma, en especial:

- si tiene 65 años o más
- si tiene problemas de riñón o hígado
- si está enfermo. Se recomienda consultar con el médico en caso de enfermedad puesto que los niveles de fenilalanina en sangre pueden aumentar
- si tiene predisposición a las convulsiones

Cuando reciba tratamiento con Sapropterina Dipharma, su médico le realizará análisis de sangre para verificar el contenido de fenilalanina y tirosina y poder decidir ajustar la dosis de Sapropterina Dipharma o la dieta en caso necesario.

Debe continuar el tratamiento dietético según las recomendaciones de su médico. No cambie de dieta sin comunicárselo a su médico. Aun cuando tome Sapropterina Dipharma, si sus concentraciones sanguíneas de fenilalanina no están bien controladas, puede presentar problemas neurológicos graves. Su médico debe continuar supervisando sus concentraciones sanguíneas de fenilalanina con frecuencia durante el tratamiento con Sapropterina Dipharma, **para asegurarse de que no sean demasiado altas ni demasiado bajas.**

Uso de Sapropterina Dipharma con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. En particular, debe informar a su médico si está utilizando:

- levodopa (para tratar la enfermedad de Parkinson)
- medicamentos para el tratamiento del cáncer (p. ej., metotrexato)
- medicamentos para el tratamiento de las infecciones bacterianas (p. ej., trimetoprim)
- medicamentos que causan dilatación de los vasos sanguíneos, (p. ej., trinitrato de glicerilo [GTN], dinitrato de isosorbida [ISDN], nitroprusido sódico [SNP], molsidomina, minoxidilo).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada su médico le indicará cómo debe controlar los niveles de fenilalanina de forma adecuada. Si no se controlan estrictamente antes del embarazo o cuando se queda embarazada, puede ser dañino para usted y para su bebé. Su médico supervisará la restricción de la ingesta de fenilalanina con la dieta antes y durante el embarazo.

Si la dieta estricta no reduce satisfactoriamente la cantidad de fenilalanina en la sangre, su médico considerará si debe tomar este medicamento.

No debe utilizar este medicamento durante el periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Sapropterina Dipharma afecte la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Sapropterina Dipharma contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Sapropterin Dipharma

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Dosis para la PKU

La dosis inicial recomendada de Sapropterina Dipharma en los pacientes con PKU es de 10 mg por kg de peso corporal. Tome Sapropterina Dipharma una vez al día, con una comida para aumentar la absorción, y a la misma hora cada día, preferentemente por la mañana. Su médico puede ajustar la dosis, generalmente entre 5 y 20 mg diarios por kg de peso, según su estado

Dosis para la deficiencia de BH4

La dosis inicial recomendada de Sapropterina Dipharma en los pacientes con deficiencia de BH4 es de 2 a 5 mg por kg de peso corporal. Tome Sapropterina Dipharma con una comida para aumentar la

absorción. Divida la dosis total diaria en 2 o 3 dosis administradas a lo largo del día. Su médico puede ajustar la dosis hasta 20 mg diarios por kg de peso, según su estado.

La siguiente tabla es un ejemplo de cómo calcular la dosis adecuada

Peso corporal (kg)	Número de comprimidos de 100 mg (dosis de 10 mg/kg)	Número de comprimidos de 100 mg (dosis de 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Forma de administración

Para pacientes con PKU, la dosis total diaria se toma una vez al día y a la misma hora cada día preferiblemente por la mañana.

Para pacientes con deficiencia de BH4, la dosis total diaria se divide en 2 o 3 dosis distribuidas a lo largo del día.

Uso en todos los pacientes

Deposite los comprimidos recetados en un vaso o una taza de agua, tal como se describe exactamente a continuación, y remueva hasta que se disuelvan.

Los comprimidos pueden necesitar unos minutos para disolverse. Para que los comprimidos se disuelvan antes puede triturarlos. Puede que se observen pequeñas partículas en la solución que no afectarán a la eficacia del medicamento.

Beba la preparación disuelta de Sapropterina Dipharma con una comida en los 15 o 20 minutos siguientes a su preparación.

Uso en pacientes de peso corporal superior a 20 kg

Deposite los comprimidos en un vaso o una taza (120 a 240 ml) de agua y remueva hasta que se disuelvan.

Uso en niños de hasta 20 kg de peso corporal

La dosis se basa en el peso corporal, que irá cambiando a medida que crezca el niño. Su médico le indicará:

- el número de comprimidos de Sapropterina Dipharma necesarios para una dosis
- la cantidad de agua necesaria para mezclar una dosis de Sapropterin Dipharma
- la cantidad de solución que debe administrar al niño para la dosis prescrita.

El niño debe beber la solución de Sapropterina Dipharma con una comida.

Administre al niño la cantidad de solución prescrita en los 15 o 20 minutos siguientes a su disolución. Si no puede administrar la dosis al niño en los 15 o 20 minutos siguientes a la disolución de los comprimidos, tendrá que preparar una nueva solución, ya que la solución no utilizada no se debe usar una vez transcurridos 20 minutos.

Materiales necesarios para preparar y administrar al niño la dosis de Sapropterin Dipharma

- El número de comprimidos de Sapropterina Dipharma necesarios para una dosis
- Una taza de medicación con marcas de graduación correspondientes a 20, 40, 60 y 80 ml
- Un vaso o una taza
- Una cucharilla o un utensilio limpio para remover

- Una jeringa para uso oral (graduada en divisiones de 1 ml) (una jeringa de 10 ml para la administración de volúmenes ≤ 10 ml o una jeringa de 20 ml para la administración de volúmenes > 10 ml)

Pida a su médico la taza de medicación para disolver los comprimidos y la jeringa oral de 10 ml o 20 ml si no dispone de estos materiales.

Pasos para la preparación y la toma de la dosis:

- Deposite los comprimidos recetados en la taza de medicación. Vierta en la taza de medicación la cantidad de agua indicada por su médico (p. ej., si su médico le dijo que utilizase 20 ml para disolver un comprimido de Sapropterin Dipharma). Compruebe que la cantidad de líquido se alinea (en la marca de graduación correspondiente en la taza de medicación) con la cantidad indicada por su médico. Remueva con la cucharilla o el utensilio limpio hasta que los comprimidos se disuelvan.
- Si su médico le dijo que administrase solo una parte de la solución, introduzca la punta de la jeringa para uso oral en la taza de medicación. Tire lentamente del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad indicada por su médico.
- A continuación transfiera la solución a un vaso o un vaso dosificador empujando lentamente el émbolo hasta que toda la solución previamente introducida en la jeringa de dosificación oral se encuentre en su interior (p. ej., si su médico le dijo que disolviese dos comprimidos de Sapropterina Dipharma en 40 ml de agua y administrase 30 ml al niño, tendrá que utilizar la jeringa de dosificación oral de 20 ml dos veces para extraer los 30 ml (p. ej., 20 ml + 10 ml) de solución y transferirlos a un vaso o una taza de administración). Utilice una jeringa oral de 10 ml para la administración de volúmenes ≤ 10 ml o una jeringa oral de 20 ml para la administración de volúmenes > 10 ml.
- Si el bebé es demasiado pequeño para beber de un vaso o una taza, puede administrarle la solución utilizando la jeringa para uso oral. Extraiga el volumen recetado de solución preparada en el vaso dosificador e introduzca la punta de la jeringa para uso oral en la boca del bebé. Apunte con la punta de la jeringa para uso oral hacia una de las mejillas. Empuje lentamente el émbolo, de manera que una pequeña cantidad se libera a la vez, hasta administrar toda la solución contenida en la jeringa para uso oral.
- Tire cualquier resto de solución sobrante. Extraiga el émbolo del cuerpo de la jeringa para uso oral. Lave ambas partes de la jeringa para uso oral y el vaso dosificador con agua tibia y deje que se sequen al aire. Cuando la jeringa para uso oral esté seca, vuelva a introducir el émbolo en el cuerpo de la jeringa. Guarde la jeringa para uso oral y la taza de medicación para el próximo uso.

Si toma más Sapropterina Dipharma del que debe

Si toma más Sapropterina Dipharma del recetado, puede sufrir efectos adversos que pueden incluir dolor de cabeza y mareos. Si toma más Sapropterina Dipharma del recetado, comuníquese de inmediato a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Sapropterin Dipharma

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Sapropterin Dipharma

No interrumpa el tratamiento con Sapropterina Dipharma sin comentarlo previamente con su médico porque pueden aumentar los niveles de fenilalanina en sangre.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han notificado pocos casos de reacciones alérgicas (como erupciones cutáneas y reacciones graves). Su frecuencia es no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Si tiene zonas inflamadas, enrojecidas y con picazón muy intensa (urticaria), goteo nasal, pulso acelerado o irregular, inflamación de lengua o garganta, estornudos, silbidos al respirar, dificultad respiratoria grave o mareos, podría estar sufriendo una reacción alérgica grave al medicamento. Si padece estos síntomas, consulte a su médico inmediatamente.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
Dolor de cabeza y goteo nasal.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
Dolor de garganta, congestión o taponamiento nasal, tos, diarrea, vómitos, dolor de estómago, niveles demasiado bajos de fenilalanina en análisis de sangre, indigestión y malestar general (náuseas) (ver sección 2: "Advertencias y precauciones").

Efectos adversos no conocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
Gastritis (inflamación de la mucosa del estómago), esofagitis (inflamación de la mucosa del esófago).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Sapropterin Dipharma

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en el envase después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Sapropterin Dipharma

- El principio activo es el dihidrocloruro de sapropterina. Cada comprimido contiene 100 mg de dihidrocloruro de sapropterina (equivalentes a 77 mg de sapropterina).
- Los demás componentes son manitol (E421), crospovidona tipo A, copovidona K 28, ácido ascórbico (E300), estearil fumarato de sodio, riboflavina (E101) y sílice coloidal anhidra (E551). Ver sección 2. "Sapropterina Dipharma contiene sodio".

Aspecto del producto y contenido del envase

Sapropterina Dipharma 100 mg comprimidos solubles son comprimidos redondos de color entre blanco y blanquecino, de aproximadamente 10 mm x 3,65 mm, marcado con "11" en una cara y una ranura en la otra cara.

La ranura no se debe utilizar para fraccionar el comprimido.

Se presenta en frasco con cierre de seguridad a prueba de niños con tapón de rosca que contiene desecante (sílice). Cada frasco contiene 30 o 120 comprimidos solubles.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

o

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Prospecto: información para el usuario

Sapropterina Dipharma 100 mg polvo para solución oral **Sapropterina Dipharma 500 mg polvo para solución oral** dihidrocloruro de sapropterina (sapropterin dihydrochloride)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Sapropterina Dipharma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sapropterin Dipharma
3. Cómo tomar Sapropterin Dipharma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sapropterina Dipharma
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Sapropterina Dipharma y para qué se utiliza

Sapropterina Dipharma contiene el principio activo sapropterina, que es una copia sintética de una sustancia propia del cuerpo llamada tetrahydropterina (BH4). La BH4 es necesaria en el cuerpo para transformar un aminoácido llamado fenilalanina en otro aminoácido llamado tirosina.

Sapropterina Dipharma se utiliza para tratar la hiperfenilalaninemia (HPA) o fenilcetonuria (PKU) en pacientes de cualquier edad. La HPA y la PKU se deben a niveles anormalmente elevados de fenilalanina en sangre que pueden ser nocivos. Sapropterina Dipharma reduce estos niveles en algunos pacientes que responden a BH4 y puede ayudar a aumentar la cantidad de fenilalanina que puede incluirse en la dieta.

Este medicamento también se usa para tratar una enfermedad hereditaria denominada deficiencia de BH4 en los pacientes de cualquier edad, en la que el cuerpo no puede producir suficiente BH4. Debido a que los niveles de BH4 son muy bajos, el organismo no puede utilizar de forma adecuada la fenilalanina y los niveles de este aminoácido aumentan teniendo efectos perjudiciales. Al sustituir la BH4 que el cuerpo no puede producir, Sapropterina Dipharma reduce el exceso dañino de fenilalanina en la sangre y aumenta la tolerancia a la fenilalanina de la dieta.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sapropterin Dipharma

No tome Sapropterin Dipharma

- si es alérgico a la sapropterina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Sapropterin Dipharma, en especial:

- si tiene 65 años o más
- si tiene problemas de riñón o hígado
- si está enfermo. Se recomienda consultar con el médico en caso de enfermedad puesto que los niveles de fenilalanina en sangre pueden aumentar

- si tiene predisposición a las convulsiones

Cuando reciba tratamiento con Sapropterin Dipharma, su médico le realizará análisis de sangre para verificar el contenido de fenilalanina y tirosina y poder decidir ajustar la dosis de Sapropterina Dipharma o la dieta en caso necesario.

Debe continuar el tratamiento dietético según las recomendaciones de su médico. No cambie de dieta sin comunicárselo a su médico. Aun cuando tome Sapropterin Dipharma, si sus concentraciones sanguíneas de fenilalanina no están bien controladas, puede presentar problemas neurológicos graves. Su médico debe continuar supervisando sus concentraciones sanguíneas de fenilalanina con frecuencia durante el tratamiento con Sapropterin Dipharma, **para asegurarse de que no sean demasiado altas ni demasiado bajas.**

Uso de Sapropterina Dipharma con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. En particular, debe informar a su médico si está utilizando:

- levodopa (para tratar la enfermedad de Parkinson)
- medicamentos para el tratamiento del cáncer (por ej., metotrexato)
- medicamentos para el tratamiento de las infecciones bacterianas (p. ej., trimetoprim)
- medicamentos que causan dilatación de los vasos sanguíneos, (p. ej., trinitrato de glicerilo [GTN], dinitrato de isosorbida [ISDN], nitroprusido sódico [SNP], molsidomina, minoxidilo).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada su médico le indicará cómo debe controlar los niveles de fenilalanina de forma adecuada. Si no se controlan estrictamente antes del embarazo o cuando se queda embarazada, puede ser dañino para usted y para su bebé. Su médico supervisará la restricción de la ingesta de fenilalanina con la dieta antes y durante el embarazo.

Si la dieta estricta no reduce satisfactoriamente la cantidad de fenilalanina en la sangre, su médico considerará si debe tomar este medicamento.

No debe utilizar este medicamento durante el periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Sapropterina Dipharma afecte la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Sapropterina Dipharma contiene potasio

Sapropterina Dipharma 100 mg polvo para solución oral

Este medicamento contiene 0,3 mmol (11,7 mg) de potasio por sobre, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dietas pobres en potasio.

Sapropterina Dipharma 500 mg polvo para solución oral

Este medicamento contiene 1,6 mmol (62,6 mg) de potasio por sobre, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dietas pobres en potasio.

3. Cómo tomar Sapropterin Dipharma

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Sapropterina Dipharma 500 mg solo debe usarse en pacientes con peso corporal superior a 25 kg.

Dosis para la PKU

La dosis inicial recomendada de Sapropterina Dipharma en los pacientes con PKU es de 10 mg por kg de peso corporal. Tome Sapropterina Dipharma una vez al día, con una comida para aumentar la absorción, y a la misma hora cada día, preferentemente por la mañana. Su médico puede ajustar la dosis, generalmente entre 5 y 20 mg diarios por kg de peso, según su estado

Dosis para la deficiencia de BH4

La dosis inicial recomendada de Sapropterina Dipharma en los pacientes con deficiencia de BH4 es de 2 a 5 mg por kg de peso corporal. Tome Sapropterina Dipharma con una comida para aumentar la absorción. Divida la dosis total diaria en 2 o 3 dosis administradas a lo largo del día. Su médico puede ajustar la dosis hasta 20 mg diarios por kg de peso, según su estado.

La siguiente tabla es un ejemplo de cómo calcular la dosis adecuada

Peso corporal (kg)	Número de sobres de 100 mg (dosis de 10 mg/kg)	Número de sobres de 100 mg (dosis de 20 mg/kg)	Número de sobres de 500 mg (dosis de 10 mg/kg)	Número de sobres de 500 mg (dosis de 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

Forma de administración

Para pacientes con PKU, la dosis total diaria se toma una vez al día y a la misma hora cada día preferiblemente por la mañana.

Para pacientes con deficiencia de BH4, la dosis total diaria se divide en 2 o 3 dosis distribuidas a lo largo del día.

Uso en pacientes de peso corporal superior a 20 kg

Asegúrese de que conoce la dosis de Sapropterina Dipharma polvo que su médico le ha recetado.

Sapropterina Dipharma 100 mg polvo para solución oral

Para dosis mayores, su médico puede recetarle también Sapropterina Dipharma 500 mg polvo para solución oral.

Sapropterina Dipharma 500 mg polvo para solución oral

Para la dosis exacta su médico también puede recetarle Sapropterina Dipharma 100 mg polvo para solución oral.

Asegúrese de que sabe usar Sapropterina Dipharma 100 mg o 500 mg polvo para solución oral o ambos medicamentos para preparar la dosis.

Abra el sobre (o sobres) solamente cuando se disponga a usarlo(s).

Preparación del sobre (o sobres)

- Abra el sobre (o sobres) de Sapropterina Dipharma polvo para solución oral doblándolo y rasgándolo, o bien cortándolo por la línea de puntos de la esquina superior del sobre.
- Vacíe el contenido del sobre (o sobres) en 120 a 240 ml de agua. Después de disolver el polvo en agua, la solución resultante debe ser transparente, entre incolora y amarillenta.

Ingesta del medicamento

- Beba la solución antes de 30 minutos.

Uso en niños de hasta 20 kg de peso corporal

Use solo los sobres de 100 mg si se va a preparar Sapropterina Dipharma para niños con un peso corporal de hasta 20 kg.

La dosis se basa en el peso corporal, que irá cambiando a medida que crezca el niño. Su médico le indicará:

- el número de sobres de Sapropterina Dipharma 100 mg necesarios para una dosis
- la cantidad de agua necesaria para mezclar una dosis de Sapropterina Dipharma
- la cantidad de solución que debe administrar al niño para la dosis prescrita.

El niño debe beber la solución de Sapropterina Dipharma con una comida.

Administre al niño la cantidad de solución prescrita en los 3 minutos siguientes a su disolución. Si no puede administrar la dosis al niño en los 30 minutos siguientes a la disolución del polvo, tendrá que preparar una nueva solución, ya que la solución no utilizada no se debe usar una vez transcurridos 30 minutos.

Materiales necesarios para preparar y administrar al niño la dosis de Sapropterina Dipharma

- El número de sobres de Sapropterina Dipharma 100 mg necesarios para una dosis
- Una taza de medicación con marcas de graduación correspondientes a 20, 40, 60 y 80 ml
- Un vaso o una taza
- Una cucharilla o un utensilio limpio para remover
- Una jeringa para uso oral (graduada en divisiones de 1 ml) (una jeringa de 10 ml para la administración de volúmenes ≤ 10 ml o una jeringa de 20 ml para la administración de volúmenes > 10 ml)

Pida a su médico la taza de medicación para disolver el polvo y la jeringa oral de 10 ml o 20 ml si no dispone de estos materiales.

Pasos para la preparación y la toma de la dosis:

- Deposite los sobres de Sapropterina Dipharma 100 mg recetados en la taza de medicación. Vierta en el vaso dosificador la cantidad de agua indicada por su médico (p. ej., si su médico le dijo que utilizase 20 ml para disolver un comprimido de Sapropterina Dipharma). Compruebe que la cantidad de líquido se alinea (en la marca de graduación correspondiente en la taza de medicación) con la cantidad indicada por su médico. Remueva con la cucharilla o el utensilio limpio hasta que el polvo se disuelva. Después de disolver el polvo en agua, la solución resultante debe ser transparente, entre incolora y amarillenta.
- Si su médico le dijo que administrase solo una parte de la solución, introduzca la punta de la jeringa para uso oral en la taza de medicación. Tire lentamente del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad indicada por su médico.
- A continuación transfiera la solución a un vaso o un vaso dosificador empujando lentamente el émbolo hasta que toda la solución previamente introducida en la jeringa de dosificación oral se encuentre en su interior (p. ej., si su médico le dijo que disolviese dos sobres de Sapropterina Dipharma 100 mg en 40 ml de agua y administrase 30 ml al niño, tendrá que utilizar la jeringa de dosificación oral de 20 ml dos veces para extraer los 30 ml (p. ej., 20 ml + 10 ml) de solución y transferirlos a un vaso o una taza de administración). Utilice una jeringa oral de 10 ml para la administración de volúmenes ≤ 10 ml o una jeringa oral de 20 ml para la administración de volúmenes > 10 ml.
- Si el bebé es demasiado pequeño para beber de un vaso o una taza, puede administrarle la solución utilizando la jeringa para uso oral. Extraiga el volumen recetado de solución preparada en el vaso dosificador e introduzca la punta de la jeringa para uso oral en la boca del bebé. Apunte con la punta de la jeringa para uso oral hacia una de las mejillas. Empuje lentamente el émbolo, de manera que una pequeña cantidad se libera a la vez, hasta administrar toda la solución contenida en la jeringa para uso oral.

- Tire cualquier resto de solución sobrante. Extraiga el émbolo del cuerpo de la jeringa para uso oral. Lave ambas partes de la jeringa para uso oral y el vaso dosificador con agua tibia y deje que se sequen al aire. Cuando la jeringa para uso oral esté seca, vuelva a introducir el émbolo en el cuerpo de la jeringa. Guarde la jeringa para uso oral y la taza de medicación para el próximo uso.

Si toma más Sapropterina Dipharma del que debe

Si toma más Sapropterina Dipharma del recetado, puede sufrir efectos adversos que pueden incluir dolor de cabeza y mareos. Si toma más Sapropterina Dipharma del recetado, comuníquese de inmediato a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Sapropterin Dipharma

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Sapropterin Dipharma

No interrumpa el tratamiento con Sapropterina Dipharma sin comentarlo previamente con su médico porque pueden aumentar los niveles de fenilalanina en sangre.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han notificado pocos casos de reacciones alérgicas (como erupciones cutáneas y reacciones graves). Su frecuencia es no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Si tiene zonas inflamadas, enrojecidas y con picazón muy intensa (urticaria), goteo nasal, pulso acelerado o irregular, inflamación de lengua o garganta, estornudos, silbidos al respirar, dificultad respiratoria grave o mareos, podría estar sufriendo una reacción alérgica grave al medicamento. Si padece estos síntomas, consulte a su médico inmediatamente.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Dolor de cabeza y goteo nasal.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Dolor de garganta, congestión o taponamiento nasal, tos, diarrea, vómitos, dolor de estómago, niveles demasiado bajos de fenilalanina en análisis de sangre, indigestión y malestar general (náuseas) (ver sección 2: "Advertencias y precauciones").

Efectos adversos no conocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)

Gastritis (inflamación de la mucosa del estómago), esofagitis (inflamación de la mucosa del esófago).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Sapropterin Dipharma

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el sobre y en el envase después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Sapropterin Dipharma

- El principio activo es el dihidrocloruro de sapropterina.
Sapropterina Dipharma 100 mg: Cada sobre contiene 100 mg de dihidrocloruro de sapropterina (equivalentes a 77 mg de sapropterina).
Sapropterina Dipharma 500 mg: Cada sobre contiene 500 mg de dihidrocloruro de sapropterina (equivalentes a 384 mg de sapropterina).
- Los demás componentes son manitol (E421), citrato de potasio (E332), sucralosa (E955) y ácido ascórbico (E300). Ver sección 2. "Sapropterina Dipharma contiene potasio".

Aspecto del producto y contenido del envase

El polvo para solución oral es de tono entre blanco y amarillento. El polvo va en sobres unidos que contienen 100 mg o 500 mg de dihidrocloruro de sapropterina.

Envases de 30 sobres.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

o

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.