# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sapropterina PIAM Farmaceutici 100 mg comprimidos solubles EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido soluble contiene 100 mg de dihidrocloruro de sapropterina (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 unos 9,5 mm de diámetro), de color blanquecino a amarillo claro, con la inscripción “L71” en una cara y una “T” en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Sapropterina PIAM Farmaceutici 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 PIAM Farmaceutici 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 sapropterina debe iniciarse y supervisarse por un especialista en el tratamiento de la fenilcetonuria 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 se administrará como tratamiento a largo plazo (ver sección 5.1).

Posología

*PKU*
La dosis inicial 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 sapropterina en pacientes adultos y pediátricos con deficiencia de BH4 es de 2 a 5



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 PIAM Farmaceutici se presenta en polvo para solución oral 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 sobres. 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 sapropterina reduzca los niveles plasmáticos de fenilalanina por debajo del nivel terapéutico deseado. Puede ser necesario ajustar la dosis 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 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 administrar 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 los 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 ≥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 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 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).



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

*Poblaciones especiales*

*Pacientes de edad avanzada*
No se ha establecido la seguridad y eficacia 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 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

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

Para pacientes con PKU debe administrarse Sapropterina PIAM Farmaceutici 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.

Debe advertirse a los pacientes que no deben ingerir la cápsula con desecante incluida en el frasco.

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 PIAM Farmaceutici 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).

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.



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

**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 |



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 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 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 |



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 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 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 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 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,



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 sapropterina.

La BH4 es un cofactor de la óxido nítrico sintetasa. Se recomienda precaución al usar simultáneamente 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), nitroprúsido sódico (SNP), molsidomina), los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) y el minoxidilo.

La prescripción 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 sapropterina en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del embarazo, desarrollo embriofetal, 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 µmol/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 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. Sapropterina no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

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



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

femenina.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sapropterina 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 comprimidos 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 pivotales 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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 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



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

### 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 msec) en un estudio con una única dosis supraterapéutica de 100 mg/kg (5 veces la dosis máxima recomendada); esto 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 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 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



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 ± DE de niveles plasmáticos basales de fenilalanina de 843 ± 300 µmol/l y 888 ± 323 µmol/l, respectivamente. La media ± 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 ± 257 µmol/l para el grupo tratado con sapropterina (n = 41) frente a un aumento observado en el grupo que recibió placebo de 2,9 ± 240 µmol/l (n = 47) (p < 0,001). En los pacientes con unos niveles plasmáticos basales de fenilalanina ≥600 µmol/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 µmol/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 ≤480 µmol/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 ± DE de la disminución desde los niveles basales de fenilalanina es este grupo fue 149 ± 134 µmol/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 µmol/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 ± DE del aumento de la tolerancia a la ingesta de fenilalanina fue de 17,5 ± 13,3 mg/kg/día en el grupo tratado con 20 mg/kg/día de dihidrocloruro de sapropterina en comparación con 3,3 ± 5,3 mg/kg/día en el grupo que recibió placebo (p = 0,006). En el grupo tratado con sapropterina, la media ± DE de la tolerancia total a la ingesta de fenilalanina fue de 38,4 ± 21,6 mg/kg/día durante el tratamiento con 20 mg/kg/día de dihidrocloruro de sapropterina en comparación con 15,7 ± 7,2 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 120-360 µmol/l (definidas como ≥ 120 a < 360 µmol/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 µmol/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



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 µmol/l y 375 µmol/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 ó 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 sapropterina marcada 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



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 el 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 μM) es más baja que sobre la P-gp ($IC_{50}$ = 158 μM).

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 P-gp) 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 no clínicos 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



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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)
Almidón pregelatinizado
Crospovidona
Riboflavina (E101)
Ácido ascórbico (E300)
Fumarato de estearilo y sodio

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

2 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C en el embalaje original para protegerlo de la humedad y la luz. No retirar el desecante.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de a prueba de niños. Cada frasco contiene 30 o 120 comprimidos. Los frascos están sellados con precinto de aluminio. Cada frasco contiene un pequeño tubo de plástico con desecante (gel de sílice).

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

Debe advertirse a los pacientes que no deben ingerir la cápsula con desecante incluida en el frasco. Para consultar las instrucciones de uso, ver sección 4.2.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PIAM Farmaceutici S.p.A.



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Via XII Ottobre, 10
16121 Genova
Italia

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.235

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

Noviembre 2026

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Fecha de la revisión del texto: 04/2026

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/.



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS