

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Saproptérine Dipharma 100 mg, comprimé pour solution buvable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pour solution buvable contient 100 mg de dichlorhydrate de saproptérine équivalant à 77 mg de saproptérine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pour solution buvable.

Comprimé rond, blanc cassé à jaune pâle, d'environ 10 mm x 3,65 mm, gravé «11» d'un côté et avec une barre de cassure de l'autre côté.

La barre de cassure n'est pas destinée à couper le comprimé.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Saproptérine Dipharma est indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les adultes et chez les enfants de tous âges atteints de phénylcétoneurie (PCU), qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement (voir rubrique 4.2).

Saproptérine Dipharma est également indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les adultes et chez les enfants quel que soit leur âge, atteints du déficit en tétrahydrobioptérine (BH4), qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement (voir rubrique 4.2).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par dichlorhydrate de saproptérine doit être initié et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement de la PCU et du déficit en BH4.

Une gestion active des apports alimentaires en phénylalanine et en protéines totales pendant le traitement par ce médicament est nécessaire pour garantir un contrôle adéquat des taux sanguins de phénylalanine et un bon équilibre nutritionnel.

L'HPA due à une PCU ou à un déficit en BH4 étant une maladie chronique, une fois la réponse au traitement démontrée, dichlorhydrate de saproptérine sera utilisé à long terme (voir rubrique 5.1).

#### **Posologie**

##### ***PCU***

La dose initiale de dichlorhydrate de saproptérine chez l'adulte et l'enfant atteints de PCU est de 10 mg/kg de poids corporel, une fois par jour. La dose est ajustée, habituellement entre 5 et 20 mg/kg/jour, pour atteindre et maintenir les taux sanguins requis de phénylalanine tels que définis par le médecin.

##### ***Déficit en BH4***

La dose initiale de dichlorhydrate de saproptérine chez l'adulte et l'enfant atteints de déficit en BH4 la dose totale quotidienne est de 2 à 5 mg/kg de poids corporel. Les doses peuvent être ajustées jusqu'à un total de 20 mg/kg par jour.

Saproptérine Dipharma est disponible en comprimés de 100 mg. La dose quotidienne calculée à partir du poids corporel doit être arrondie au multiple de 100 le plus proche. Par exemple, une dose calculée de 401 à 450 mg doit être arrondie à 400 mg, ce qui correspond à 4 comprimés. Une dose calculée de 451 à 499 mg doit être arrondie à 500 mg, ce qui correspond à 5 comprimés.

#### Ajustements de posologie

Le traitement par saproptérine peut diminuer les taux sanguins de phénylalanine en-deçà du niveau thérapeutique souhaité. Afin d'atteindre et de maintenir des taux sanguins de phénylalanine dans la fourchette thérapeutique souhaitée, un ajustement de la dose de dichlorhydrate de saproptérine ou une modification des apports alimentaires en phénylalanine peut être nécessaire.

Les taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine doivent être mesurés, particulièrement dans la population pédiatrique, une à deux semaines après chaque ajustement posologique et surveillés fréquemment ensuite, sous le contrôle du médecin traitant.

En cas de mauvais contrôle des taux sanguins de phénylalanine pendant le traitement par dichlorhydrate de saproptérine, l'observance du patient au traitement prescrit et au régime alimentaire doit être vérifiée avant d'envisager un ajustement de la dose de saproptérine.

L'arrêt du traitement ne doit s'effectuer que sous la surveillance d'un médecin. Une surveillance plus fréquente peut être nécessaire car les taux sanguins de phénylalanine peuvent augmenter. Une modification du régime alimentaire peut être nécessaire pour maintenir les taux sanguins de phénylalanine dans la fourchette thérapeutique souhaitée.

#### Détermination de la réponse

Il est essentiel d'initier le traitement aussitôt que possible afin d'éviter l'apparition de manifestations cliniques irréversibles, de troubles neurologiques chez l'enfant, ainsi que de déficits cognitifs et de troubles psychiatriques chez l'adulte, consécutifs à l'élévation prolongée des taux sanguins de phénylalanine.

La réponse à ce médicament est déterminée par la diminution du taux sanguin de phénylalanine. Les taux sanguins de phénylalanine doivent être contrôlés avant d'administrer dichlorhydrate de saproptérine et après une semaine d'utilisation à la dose initiale recommandée. Si une réduction insatisfaisante des taux sanguins de phénylalanine est observée, la dose peut alors être augmentée hebdomadairement jusqu'à un maximum de 20 mg/kg/jour en poursuivant la surveillance hebdomadaire des taux sanguins de phénylalanine sur une période d'un mois. Les apports alimentaires en phénylalanine doivent être maintenus à un niveau constant pendant cette période.

Une réponse satisfaisante est définie par une réduction  $\geq 30\%$  des taux sanguins de phénylalanine ou l'atteinte des objectifs thérapeutiques concernant les taux sanguins de phénylalanine définis pour chaque patient par le médecin. Les patients qui ne parviennent pas à atteindre ce niveau de réponse au cours de la période test d'un mois doivent être considérés comme non-répondeurs, ces patients ne doivent pas être traités par dichlorhydrate de saproptérine et la prise de dichlorhydrate de saproptérine doit être suspendue.

Lorsque la réponse à ce médicament a été établie, la posologie peut être ajustée dans la fourchette de 5 à 20 mg/kg/jour selon la réponse au traitement.

Il est recommandé de mesurer les taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine une à deux semaine(s) après chaque ajustement posologique et de les surveiller ensuite fréquemment sous le contrôle du médecin.

Les patients traités par dichlorhydrate de saproptérine doivent poursuivre un régime pauvre en phénylalanine et doivent subir des examens cliniques réguliers (tels qu'une surveillance des taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine, de l'apport alimentaire et du développement psychomoteur).

#### *Populations particulières*

##### *Personnes âgées*

La sécurité et l'efficacité de dichlorhydrate de saproptérine chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Il doit être prescrit avec précaution chez les patients âgés.

##### *Insuffisance rénale ou hépatique*

La sécurité et l'efficacité de dichlorhydrate de saproptérine n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Il doit être prescrit avec précaution chez ces patients.

##### *Population pédiatrique*

La posologie est la même chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent.

#### *Mode d'administration*

Voie orale.

Les comprimés de Saproptérine Dipharma doivent être administrés lors d'un repas, pour améliorer l'absorption.

Pour les patients atteints de PCU, Saproptérine Dipharma doit être administré en une dose quotidienne unique et à la même heure chaque jour, de préférence le matin.

Pour les patients atteints de déficit en BH4, la dose quotidienne totale doit être divisée en 2 ou 3 prises réparties sur la journée.

Le nombre de comprimés prescrit doit être placé dans un verre ou une tasse d'eau ou de jus de pomme et doit être agité jusqu'à dissolution. La dissolution des comprimés peut prendre quelques minutes. Les comprimés peuvent être écrasés afin d'accélérer la dissolution. De petites particules peuvent être visibles dans la solution mais elles n'affecteront pas l'efficacité du médicament. La solution doit être prise dans les 15 à 20 minutes.

Les comprimés solubles de Saproptérine Dipharma peuvent aussi être écrasés puis mélangés avec une petite quantité d'aliments mous tels que de la compote de pommes ou un flan.

La dose prescrite de comprimés solubles de Saproptérine Dipharma dissous dans l'eau comme décrit ci-dessus, peut être administrée via une sonde de nutrition entérale  $\geq 4$  Fr (échelle de Charrière).

Suivre les instructions du fabricant de la sonde de nutrition pour administrer le médicament. Pour assurer un dosage adéquat, après administration de la solution buvable, la sonde de nutrition entérale doit être rincée avec de l'eau. Voir section 6.6 pour plus de détails.

##### *Patients ayant un poids corporel supérieur à 20 kg*

Le nombre de comprimés prescrit doit être placé dans un verre ou une tasse contenant 60 à 240 mL d'eau ou de jus de pomme et agité jusqu'à dissolution.

##### *Enfants ayant un poids corporel inférieur ou égal à 20 kg*

Les dispositifs de mesure nécessaires à l'administration de Saproptérine Dipharma chez des enfants de poids corporel inférieur ou égal à 20 kg (c.-à-d. godet gradué à 20, 40, 60 et 80 mL; seringues pour administration orale de 10 mL et 20 mL graduées tous les 1 mL) ne sont pas inclus dans la boîte de Saproptérine Dipharma. Ces dispositifs sont mis à la disposition des centres de pédiatrie spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme pour être distribués aux personnes en charge des patients.

Selon la dose (en mg/kg/jour), le nombre approprié de comprimés doit être dissous dans le volume d'eau ou de jus de pomme indiqué dans les tableaux 1 à 4, le volume de solution à administrer étant

calculé en fonction de la dose quotidienne totale prescrite. Les comprimés prescrits pour une dose de 2, 5, 10 et 20 mg/kg/jour doivent être placés dans un godet (gradué de façon adéquate à 20, 40, 60 et 80 mL) avec la quantité d'eau ou de jus de pomme indiquée dans les tableaux 1 à 4 et agités jusqu'à dissolution. Pour une dose égale à 100 mg ou multiple de 100 mg, les comprimés solubles peuvent également être mélangés avec une petite quantité d'aliments mous, tels que de la compote de pommes ou un flan.

Si seule une partie de cette solution doit être administrée, une seringue pour administration orale devra être utilisée pour prélever le volume de solution à administrer. Cette solution peut ensuite être transférée dans un autre godet en vue de l'administration du médicament. Chez les jeunes enfants, une seringue pour administration orale peut être utilisée. Pour les volumes  $\leq 10$  mL, une seringue pour administration orale de 10 mL devra être utilisée et pour les volumes  $> 10$  mL, une seringue pour administration orale de 20 mL.

**Tableau 1 : informations posologiques pour une dose de 2 mg/kg par jour chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg**

Poids (kg)	Posologie totale (mg/jour)	Nombre de comprimés à dissoudre (dosage à 100 mg uniquement)	Volume de dissolution (mL)	Volume de solution à administrer (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

\*Représente le volume de la dose quotidienne totale.

Jetez toute solution de comprimés dissous inutilisée dans les 20 minutes.

**Tableau 2 : informations posologiques pour une dose de 5 mg/kg par jour chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg**

Poids (kg)	Posologie totale (mg/jour)	Nombre de comprimés à dissoudre (dosage à 100 mg uniquement)	Volume de dissolution (mL)	Volume de solution à administrer (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

\*Représente le volume de la dose quotidienne totale.

Jetez toute solution de comprimés dissous inutilisée dans les 20 minutes.

**Tableau 3 : informations posologiques pour une dose de 10 mg/kg par jour chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg**

Poids (kg)	Posologie totale (mg/jour)	Nombre de comprimés à dissoudre (dosage à 100 mg uniquement)	Volume de dissolution (mL)	Volume de solution à administrer (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

\*Représente le volume de la dose quotidienne totale.

Jetez toute solution de comprimés dissous inutilisée dans les 20 minutes.

**Tableau 4 : informations posologiques pour une dose de 20 mg/kg par jour chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg**

Poids (kg)	Posologie totale (mg/jour)	Nombre de comprimés à dissoudre (dosage à 100 mg uniquement)	Volume de dissolution (mL)	Volume de solution à administrer (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

\*Représente le volume de la dose quotidienne totale.

Jetez toute solution de comprimés dissous inutilisée dans les 20 minutes.

Pour le nettoyage, le piston doit être retiré du cylindre de la seringue pour administration orale. Les deux parties de la seringue pour administration orale et le godet doivent être lavés à l'eau chaude et séchés à l'air libre. Une fois que la seringue pour administration orale est sèche, le piston doit être replacé à l'intérieur du cylindre de la seringue. La seringue pour administration orale et le godet doivent ensuite être rangés en attendant l'utilisation suivante.

#### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Apport alimentaire

Les patients traités par dichlorhydrate de saproptérine doivent continuer à suivre un régime pauvre en phénylalanine et à subir des examens cliniques réguliers (tels qu'une surveillance des taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine, de l'apport alimentaire et du développement psychomoteur).

##### Faibles taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine

Un dysfonctionnement prolongé ou récurrent de la voie métabolique de la phénylalanine-tyrosine-dihydroxy-L-phénylalanine (DOPA), peut entraîner un déficit de la synthèse des protéines et des neurotransmetteurs corporels. L'exposition prolongée à de faibles taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine pendant la petite enfance a été associée à des troubles du neurodéveloppement. Un suivi effectif des apports alimentaires en phénylalanine et des apports protéiques globaux pendant le traitement par dichlorhydrate de saproptérine est nécessaire afin d'assurer un contrôle approprié des taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine ainsi que de l'équilibre nutritionnel.

##### Modification de l'état de santé

La consultation d'un médecin est recommandée au cours d'une maladie intercurrente car les taux sanguins de phénylalanine peuvent augmenter.

##### Troubles convulsifs

Il convient d'être prudent lors de la prescription de Saproptérine Dipharma chez les patients traités par lévodopa. Des cas de convulsions, d'exacerbation des convulsions, d'augmentation de l'excitabilité et de l'irritabilité ont été observés lors de l'administration concomitante de lévodopa et de saproptérine chez des patients atteints de déficit en BH4 (voir rubrique 4.5).

##### Arrêt du traitement

Un rebond, caractérisé par une élévation des taux sanguins de phénylalanine au-dessus des niveaux pré-traitement, peut survenir à l'arrêt du traitement.

#### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Bien que l'administration concomitante d'inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (comme le méthotrexate ou le triméthoprime) n'ait pas été étudiée, de tels médicaments peuvent interférer avec le métabolisme de la BH4. La prudence est recommandée en cas d'utilisation de ces médicaments au cours du traitement par dichlorhydrate de saproptérine.

La BH4 est un cofacteur de l'oxyde nitrique synthétase. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de dichlorhydrate de saproptérine et de tous les médicaments induisant une vasodilatation, y compris ceux administrés par voie locale, car cela peut affecter le métabolisme ou l'action de l'oxyde nitrique (NO), notamment les donneurs de NO classiques (comme le trinitrate de glycéryle, le dinitrate d'isosorbide, le nitroprussiate de sodium et la molsidomine), les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) et le minoxidil.

Il convient d'être prudent en cas de prescription de dichlorhydrate de saproptérine chez des patients recevant un traitement par lévodopa. Des cas de convulsions, d'exacerbation de convulsions, d'augmentation de l'excitabilité et de l'irritabilité ont été observés lors de la co-administration de lévodopa et de saproptérine chez des patients atteints de déficit en BH4.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de dichlorhydrate de saproptérine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/foetal, la mise bas ou le développement post-natal.

Les données disponibles sur les risques maternels et/ou embryo-foetaux associés à la maladie, issues de l'étude *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study* portant sur un nombre modéré de grossesses et de naissances vivantes (entre 300 et 1 000) chez des femmes atteintes de PCU, ont montré que des taux de phénylalanine non contrôlés, supérieurs à 600 µmol/L, sont associés à une incidence très élevée d'anomalies neurologiques et cardiaques, de retards de croissance et de dysmorphies faciales.

Les taux sanguins maternels en phénylalanine doivent donc être strictement contrôlés avant et pendant la grossesse. Si les taux sanguins maternels en phénylalanine ne sont pas strictement contrôlés avant et pendant la grossesse, cela peut être néfaste pour la mère et le foetus. La restriction sous contrôle médical des apports alimentaires en phénylalanine avant et pendant toute la grossesse est le premier choix de traitement dans cette population de patients.

L'utilisation de dichlorhydrate de saproptérine ne sera envisagée que si le traitement par le régime alimentaire strict ne suffit pas à réduire les taux sanguins de phénylalanine de façon adéquate. Il convient d'être prudent en cas de prescription chez la femme enceinte.

##### Allaitement

En l'absence de données sur l'excrétion de la saproptérine ou de ses métabolites dans le lait maternel. Dichlorhydrate de saproptérine ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

## Fertilité

Lors des études précliniques, aucun effet de la saproptérine sur la fertilité masculine et féminine n'a été observé.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Dichlorhydrate de saproptérine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Environ 35 % des 579 patients âgés de 4 ans et plus qui ont reçu un traitement par dichlorhydrate de saproptérine (5 à 20 mg/kg/jour) dans le cadre des essais cliniques de saproptérine ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des céphalées et une rhinorrhée.

Dans le cadre d'un autre essai clinique, environ 30 % des 27 enfants âgés de moins de 4 ans qui ont reçu un traitement par dichlorhydrate de saproptérine (10 ou 20 mg/kg/jour) ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une « diminution du taux d'acide aminé » (hypophénylalaninémie), des vomissements et une rhinite.

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Lors des essais cliniques pivots de saproptérine et après sa mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été identifiés.

Les fréquences indiquées ci-après répondent aux définitions suivantes:

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ), très rare ( $< 1/10\,000$ ), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

#### Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : Réactions d'hypersensibilité (dont des réactions allergiques graves) et éruption cutanée

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: Hypophénylalaninémie

#### Affections du système nerveux

Très fréquent: Céphalées

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très fréquent: Rhinorrhée

Fréquent: Douleur pharyngolaryngée, congestion nasale, toux

#### Affections gastro-intestinales

Fréquent: Diarrhée, vomissements, douleur abdominale, dyspepsie, nausée

Fréquence indéterminée: Gastrite, oesophagite

#### Population pédiatrique

La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables chez les enfants ont été essentiellement similaires à ce qui a été observé chez les adultes.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

Des céphalées et des sensations vertigineuses ont été rapportées après une administration de dichlorhydrate de saproptérine supérieure à la dose maximale recommandée de 20 mg/kg/jour. Le traitement du surdosage doit être symptomatique. Un raccourcissement de l'intervalle QT (-8,32 ms) a été observé dans une étude avec une dose supra-thérapeutique unique de 100 mg/kg (5 fois la dose maximale recommandée) ; ceci doit être pris en compte lors de la prise en charge de patients présentant un raccourcissement de l'intervalle QT préexistant (p. ex. les patients atteints du syndrome du QT court familial).

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, médicaments divers des voies digestives et du métabolisme, Code ATC: A16AX07

#### Mécanisme d'action

L'hyperphénylalaninémie (HPA), qui correspond à une élévation anormale des taux sanguins de phénylalanine, est habituellement due à des mutations récessives autosomiques des gènes codants pour l'enzyme phénylalanine hydroxylase (dans le cas de la phénylcétonurie, PCU) ou pour les enzymes impliquées dans la biosynthèse ou la régénération de la 6R-tétrahydrobioptérine (6R-BH4) (dans le cas du déficit en BH4). Le déficit en BH4 correspond à un ensemble de troubles dus à des mutations ou des délétions des gènes codants pour l'une des cinq enzymes impliquées dans la biosynthèse ou le recyclage de la BH4. Dans les deux cas, la phénylalanine ne peut être efficacement transformée en tyrosine, un acide aminé, ce qui entraîne une élévation des taux sanguins de phénylalanine.

La saproptérine est une version synthétique de la 6R-BH4 naturelle, qui est un cofacteur des phénylalanine, tyrosine et tryptophane hydroxylases.

L'objectif de l'administration de dichlorhydrate de saproptérine chez les patients atteints de PCU répondeurs à la BH4 est de renforcer l'activité de la phénylalanine hydroxylase défectueuse et, par conséquent, d'augmenter ou de restaurer suffisamment le métabolisme oxydatif de la phénylalanine afin de réduire ou de maintenir les taux sanguins de phénylalanine, de prévenir ou de réduire l'accumulation de phénylalanine et d'accroître la tolérance aux apports alimentaires en phénylalanine. La justification de l'administration de dichlorhydrate de saproptérine chez les patients atteints de déficit en BH4 est de pallier les taux déficients en BH4, et ainsi de restaurer l'activité de la phénylalanine hydroxylase.

#### Efficacité clinique

Le programme de développement clinique de phase III pour saproptérine était composé de 2 études randomisées, contrôlées contre placebo, chez des patients atteints de PCU. Les résultats de ces études démontrent l'efficacité de saproptérine dans la réduction des taux sanguins de phénylalanine et dans l'accroissement de la tolérance aux apports alimentaires en phénylalanine.

Chez 88 sujets atteints de PCU mal contrôlée et présentant des taux sanguins élevés de phénylalanine lors de la sélection des patients, le dichlorhydrate de saproptérine 10 mg/kg/jour a significativement réduit les taux sanguins de phénylalanine par comparaison au placebo. Les valeurs initiales des taux sanguins de phénylalanine pour le groupe traité par saproptérine et pour le groupe placebo étaient similaires (respectivement  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$  et  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$  (moyenne  $\pm$  écart-type (ET)). A la fin de la période des 6 semaines de l'étude, les taux sanguins de phénylalanine avaient diminué, par rapport aux valeurs initiales, de  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$  (moyenne  $\pm$  ET) dans le groupe traité par saproptérine ( $n=41$ ), alors qu'ils avaient augmenté de  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$  dans le groupe placebo ( $n=47$ ) ( $p < 0,001$ ). Parmi les patients avec des taux sanguins initiaux de phénylalanine  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ , 41,9 % (13/31) de ceux traités par saproptérine et 13,2 % (5/38) de ceux ayant reçu le placebo ont présenté des taux sanguins de phénylalanine  $< 600 \mu\text{mol/l}$  à la fin de la période des 6 semaines de l'étude ( $p=0,012$ ).

Dans une autre étude, contrôlée contre placebo, d'une durée de 10 semaines, 45 patients atteints de PCU avec des taux sanguins de phénylalanine contrôlés sous un régime stable pauvre en phénylalanine (phénylalaminémie  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$  au recrutement) ont été randomisés selon un rapport 3:1 en un groupe traité par dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour ( $n=33$ ) et un groupe placebo ( $n=12$ ). Après 3 semaines de traitement par dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour, les taux sanguins de phénylalanine ont été significativement réduits ; la baisse moyenne ( $\pm$ ET) du taux sanguin de phénylalanine par rapport aux taux initiaux a été de  $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ) dans ce groupe. Après 3 semaines, les sujets des groupes saproptérine et placebo ont poursuivi leur régime pauvre en phénylalanine et les apports alimentaires en phénylalanine ont été augmentés ou diminués au moyen de suppléments standard en phénylalanine avec pour objectif de maintenir des taux sanguins de phénylalanine  $< 360 \mu\text{mol/l}$ . La tolérance à la phénylalanine alimentaire a été significativement différente dans le groupe traité par saproptérine et dans le groupe placebo. L'augmentation moyenne ( $\pm$ ET) de la tolérance à la phénylalanine alimentaire a été de  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/jour}$  pour le groupe traité par dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour, contre  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/jour}$  pour le groupe placebo ( $p = 0,006$ ). Pour le groupe traité par saproptérine, la tolérance totale moyenne ( $\pm$ ET) à la phénylalanine alimentaire a été de  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/jour}$  pendant le traitement par dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour, contre  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/jour}$  avant le traitement.

### Population pédiatrique

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de population de saproptérine chez des patients pédiatriques âgés de moins de 7 ans ont été étudiées dans le cadre de deux études en ouvert.

La première étude était une étude multicentrique contrôlée, randomisée, en ouvert, chez des enfants âgés de moins de 4 ans ayant un diagnostic confirmé de PCU. 56 patients pédiatriques atteints de PCU âgés de moins de 4 ans ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit 10 mg/kg/jour de saproptérine associé à un régime pauvre en phénylalanine ( $n = 27$ ), soit uniquement un régime pauvre en phénylalanine ( $n = 29$ ) sur une période de 26 semaines.

L'objectif était de maintenir les taux sanguins de phénylalanine, chez tous les patients, dans un intervalle de 120 à 360  $\mu\text{mol/L}$  (c'est-à-dire  $\geq 120$  et  $< 360 \mu\text{mol/L}$ ) par le biais d'un apport alimentaire contrôlé pendant les 26 semaines de la période d'étude. Si, au bout d'environ 4 semaines, la tolérance d'un patient à la phénylalanine n'avait pas augmenté de  $> 20 \%$  par rapport aux valeurs initiales, la dose de saproptérine était alors augmentée directement à 20 mg/kg/jour.

Les résultats de cette étude ont montré que l'administration quotidienne de 10 ou 20 mg/kg/jour de saproptérine associée à un régime pauvre en phénylalanine entraînait des améliorations statistiquement significatives de la tolérance à la phénylalanine alimentaire en comparaison avec la seule restriction des apports alimentaires en phénylalanine, tout en maintenant les taux sanguins de phénylalanine dans les limites de l'intervalle ciblé ( $\geq 120$  et  $< 360 \mu\text{mol/L}$ ). La valeur moyenne ajustée de la tolérance à la phénylalanine alimentaire dans le groupe traité par saproptérine associé à un régime pauvre en phénylalanine a été de  $80,6 \text{ mg/kg/jour}$  et a été supérieure de façon statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) à la valeur moyenne ajustée de la tolérance à la phénylalanine alimentaire dans le groupe sous régime pauvre en phénylalanine uniquement ( $50,1 \text{ mg/kg/jour}$ ). Durant la période d'extension de l'essai clinique, les patients ont conservé cette tolérance à la phénylalanine alimentaire sous traitement

par saproptérine associé à un régime pauvre en phénylalanine, montrant un effet prolongé pendant plus de 3,5 ans.

La seconde étude était une étude multicentrique non contrôlée, en ouvert, destinée à évaluer la sécurité et l'efficacité sur la préservation de la fonction neurocognitive de saproptérine 20 mg/kg/jour en association avec un régime pauvre en phénylalanine chez des enfants atteints de PCU âgés de moins de 7 ans à l'entrée dans l'étude. La Partie 1 de l'étude (4 semaines) a évalué la réponse des patients à saproptérine. La Partie 2 de l'étude (jusqu'à 7 ans de suivi) a évalué la fonction neurocognitive d'après des mesures liées à l'âge et la sécurité à long terme chez les patients répondant à saproptérine. Les patients présentant une détérioration neurocognitive préexistante ( $QI < 80$ ) ont été exclus de l'étude. Quatre-vingt-treize patients ont été recrutés dans la Partie 1 et 65 patients dans la Partie 2, dont 49 (75 %) ont terminé l'étude et 27 (42 %) avaient des données de  $QI$  total (QIT) à l'année 7.

Les indices moyens de contrôle du régime montraient des taux sanguins de phénylalanine maintenus entre 133  $\mu\text{mol/L}$  et 375  $\mu\text{mol/L}$  pour tous les groupes d'âge à tous les points de mesure. À l'inclusion, les scores moyens Bayley III (102, ET = 9,1 ; n = 27), WPPSI-III (101, ET = 11 ; n = 34) et WISC-IV (113, ET = 9,8 ; n = 4) se trouvaient dans la plage moyenne pour la population normale.

Parmi les 62 patients dont le QIT a été évalué au moins deux fois, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du changement moyen sur une période moyenne de 2 ans était de -1,6 point, valeur qui se trouve dans la variation cliniquement attendue de  $\pm 5$  points. Aucun autre effet indésirable n'a été identifié avec l'utilisation à long terme de saproptérine chez des enfants âgés de moins de 7 ans.

Des études limitées ont été conduites chez des patients âgés de moins de 4 ans ayant un déficit en BH4 en utilisant une autre formulation de la même substance active (saproptérine) ou une préparation non enregistrée de BH4.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La saproptérine est facilement absorbée après administration orale du comprimé dissous, et la concentration sanguine maximale ( $C_{\max}$ ) est atteinte 3 à 4 heures après administration à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de la saproptérine sont influencés par l'alimentation. L'absorption de la saproptérine est supérieure après un repas riche en graisses et en calories, par comparaison à l'administration à jeun, avec, en moyenne, des concentrations sanguines maximales 40 à 85 % plus élevées qui sont atteintes 4 à 5 heures après l'administration.

La biodisponibilité absolue et la biodisponibilité chez l'homme après administration orale ne sont pas connues.

### Distribution

Lors des études non cliniques, la saproptérine s'est diffusée principalement dans les reins, les surrénales et le foie, d'après les concentrations de bioptérine totale et réduite. Chez le rat, après administration intraveineuse de saproptérine radiomarquée, une distribution de la radioactivité a été observée chez le foetus. Un passage de la bioptérine totale dans le lait a été mis en évidence chez le rat traité par voie intraveineuse. Aucune augmentation des concentrations totales de bioptérine chez les foetus ou dans le lait n'a été observée chez le rat après administration orale de 10 mg/kg de dichlorhydrate de saproptérine.

### Biotransformation

Le dichlorhydrate de saproptérine est principalement métabolisé dans le foie en dihydrobioptérine et en bioptérine. Comme le dichlorhydrate de saproptérine est une version synthétique de la 6R-BH4

naturelle, on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'il emprunte les mêmes voies métaboliques, dont la régénération de la 6R-BH4.

### Élimination

Après administration intra-veineuse chez le rat, la saproptérine est principalement excrétée dans les urines. Après administration orale, elle est principalement éliminée par voie fécale, avec une faible excrétion urinaire.

### Pharmacocinétique de population

L'analyse de la pharmacocinétique de population de la saproptérine incluant des patients de la naissance à 49 ans a montré que le poids corporel est la seule co-variable influençant de façon notable la clairance ou le volume de distribution.

### Interactions médicamenteuses

#### Études *in vitro*

*In vitro*, la saproptérine n'a ni inhibé CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4/5, ni induit CYP1A2, 2B6 ou 3A4/5.

Une étude réalisée *in vitro* a montré qu'il est possible que le dichlorhydrate de saproptérine inhibe la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) dans l'intestin à la dose thérapeutique. L'inhibition de la BCRP requiert une concentration intestinale de saproptérine plus élevée que celle de la P-gp car, dans l'intestin, la puissance nécessaire à l'inhibition de la BCRP (CI<sub>50</sub> = 267 µM) est inférieure à celle nécessaire à l'inhibition de la P-gp (CI<sub>50</sub> = 158 µM).

#### Études *in vivo*

Chez des sujets sains, l'administration d'une dose unique de saproptérine à la dose thérapeutique maximale, 20 mg/kg, n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique d'une dose unique de digoxine (substrat de la P-gp), administrée de façon concomitante. D'après les résultats *in vitro* et *in vivo*, il est peu probable que l'administration concomitante de saproptérine augmente l'exposition systémique aux médicaments qui sont des substrats de la BCRP.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité (système nerveux central, respiratoire, cardiovasculaire, urogénital) et de toxicologie des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une augmentation de l'incidence des altérations morphologiques microscopiques rénales (basophilie des tubes collecteurs) a été observée chez le rat après administration orale chronique de dichlorhydrate de saproptérine à une dose légèrement supérieure ou égale à la dose maximale recommandée chez l'homme.

La saproptérine s'est révélée faiblement mutagène dans les cellules bactériennes et une augmentation des aberrations chromosomiques a été détectée dans les cellules pulmonaires et ovariennes du hamster chinois. La saproptérine ne s'est cependant pas révélée génotoxique lors du test *in vitro* sur les lymphocytes humains, ni lors des tests du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Aucune activité tumorigène n'a été observée lors d'une étude de cancérogénicité orale chez la souris à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour (12,5 à 50 fois l'intervalle des doses thérapeutiques humaines).

Des vomissements ont été observés lors des études de pharmacologie de sécurité et des études de toxicité à doses répétées. Les vomissements sont considérés comme liés au pH de la solution contenant la saproptérine.

Aucune activité tératogène n'a été clairement démontrée chez le rat et le lapin à des doses environ 3 à 10 fois supérieures à la dose maximum recommandée chez l'homme, basées sur la surface corporelle.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol (E421)  
Crospovidone type A  
Copovidone K 28  
Acide ascorbique (E300)  
Fumarate de stéaryl sodique  
Riboflavine (E101)  
Silice colloïdale anhydre (E551)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation au regard de la température.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en polyéthylène de haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfants avec un bouchon à vis contenant un dessicant (silice).

Chaque flacon contient 30 ou 120 comprimés pour solution buvable.

1 flacon par carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

#### Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### Préparation et manipulation

Les comprimés solubles de Saproptérine Dipharma doivent être placés dans de l'eau ou du jus de pomme et doivent être agités jusqu'à dissolution. Les comprimés solubles peuvent également être

mélangés avec une petite quantité d'aliments mous (tels que de la compote de pommes ou un flan). La préparation doit être administrée dans les 15 à 20 minutes. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 4.2.

*Administration par sonde de nutrition entérale*

La dose prescrite de comprimés solubles de Saproptérine Dipharma, dissous dans l'eau, peut être administrée via une sonde de nutrition entérale ≥ 4Fr (échelle de Charrière). En cas d'administration à l'aide d'une sonde de nutrition entérale, une sonde commerciale appropriée devra être sélectionnée par le professionnel de santé.

Les sondes nasogastriques faites en polychlorure de vinyle (PVC) et en polyuréthane (PUR), et les sondes de nutrition PEG en silicone sont compatibles avec la solution buvable. La dimension appropriée de la sonde pour l'utilisation et l'âge prévus, est de 4 à 18 Fr, c'est-à-dire des sondes de taille petite à moyenne pour l'alimentation des patients pédiatriques et des adultes. Suivre les instructions du fabricant de la sonde de nutrition pour administrer le médicament. Pour assurer un dosage adéquat, après administration de la solution buvable, la sonde de nutrition entérale doit être rincée avec de l'eau. La taille recommandée de la sonde de nutrition entérale et les volumes de rinçage sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 5 : Dimensions et volumes recommandés**

Taille recommandée de la sonde (diamètre)	Volume de rinçage recommandé (basé sur la longueur de la sonde)
4 Fr	1 mL (50 cm)
8 Fr	10 mL (125 cm)
10 Fr	15 mL (100 cm)
18 Fr	40 mL (125 cm)

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION**

Date de première autorisation: 16/02/2022

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Saproptérine Dipharma 100 mg, poudre pour solution buvable  
Saproptérine Dipharma 500 mg, poudre pour solution buvable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Saproptérine Dipharma 100 mg poudre pour solution buvable

Chaque sachet contient 100 mg de dichlorhydrate de saproptérine équivalant à 77 mg de saproptérine.

#### *Excipient(s) à effet notoire:*

Chaque sachet contient 0,3 mmol (11,7 mg) de potassium.

### Saproptérine Dipharma 500 mg poudre pour solution buvable

Chaque sachet contient 500 mg de dichlorhydrate de saproptérine équivalant à 384 mg de saproptérine.

#### *Excipient(s) à effet notoire:*

Chaque sachet contient 1,6 mmol (62,6 mg) de potassium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution buvable

Poudre blanche à jaunâtre.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Saproptérine Dipharma est indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les adultes et chez les enfants de tous âges atteints de phénylcétoneurie (PCU), qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement (voir rubrique 4.2).

Saproptérine Dipharma est également indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les adultes et chez les enfants quel que soit leur âge, atteints du déficit en tétrahydrobioptérine (BH4), qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement (voir rubrique 4.2).

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par dichlorhydrate de saproptérine doit être initié et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement de la PCU et du déficit en BH4.

Une gestion active des apports alimentaires en phénylalanine et en protéines totales pendant le traitement par ce médicament est nécessaire pour garantir un contrôle adéquat des taux sanguins de phénylalanine et un bon équilibre nutritionnel.

L'HPA due à une PCU ou à un déficit en BH4 étant une maladie chronique, une fois la réponse au traitement démontrée, dichlorhydrate de saproptérine sera utilisé à long terme (voir rubrique 5.1).

### Posologie

#### *PCU*

La dose initiale de dichlorhydrate de saproptérine chez l'adulte et l'enfant atteints de PCU est de 10 mg/kg de poids corporel, une fois par jour. La dose est ajustée, habituellement entre 5 et 20 mg/kg/jour, pour atteindre et maintenir les taux sanguins requis de phénylalanine tels que définis par le médecin.

#### *Déficit en BH4*

La dose initiale de dichlorhydrate de saproptérine chez l'adulte et l'enfant atteints de déficit en BH4 la dose totale quotidienne est de 2 à 5 mg/kg de poids corporel. Les doses peuvent être ajustées jusqu'à un total de 20 mg/kg par jour.

Chez les patients de plus de 20 kg, la dose quotidienne calculée en fonction du poids corporel doit être arrondie au multiple de 100 mg le plus proche.

#### Ajustements de posologie

Le traitement par saproptérine peut diminuer les taux sanguins de phénylalanine en-deçà du niveau thérapeutique souhaité. Afin d'atteindre et de maintenir des taux sanguins de phénylalanine dans la fourchette thérapeutique souhaitée, un ajustement de la dose de dichlorhydrate de saproptérine ou une modification des apports alimentaires en phénylalanine peut être nécessaire.

Les taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine doivent être mesurés, particulièrement dans la population pédiatrique, une à deux semaines après chaque ajustement posologique et surveillés fréquemment ensuite, sous le contrôle du médecin traitant.

En cas de mauvais contrôle des taux sanguins de phénylalanine pendant le traitement par dichlorhydrate de saproptérine, l'observation du patient au traitement prescrit et au régime alimentaire doit être vérifiée avant d'envisager un ajustement de la dose de saproptérine.

L'arrêt du traitement ne doit s'effectuer que sous la surveillance d'un médecin. Une surveillance plus fréquente peut être nécessaire car les taux sanguins de phénylalanine peuvent augmenter. Une modification du régime alimentaire peut être nécessaire pour maintenir les taux sanguins de phénylalanine dans la fourchette thérapeutique souhaitée.

#### Détermination de la réponse

Il est essentiel d'initier le traitement aussitôt que possible afin d'éviter l'apparition de manifestations cliniques irréversibles, de troubles neurologiques chez l'enfant, ainsi que de déficits cognitifs et de troubles psychiatriques chez l'adulte, consécutifs à lélévation prolongée des taux sanguins de phénylalanine.

La réponse à ce médicament est déterminée par la diminution du taux sanguin de phénylalanine. Les taux sanguins de phénylalanine doivent être contrôlés avant d'administrer dichlorhydrate de saproptérine et après une semaine d'utilisation à la dose initiale recommandée. Si une réduction insatisfaisante des taux sanguins de phénylalanine est observée, la dose peut alors être augmentée

hebdomadairement jusqu'à un maximum de 20 mg/kg/jour en poursuivant la surveillance hebdomadaire des taux sanguins de phénylalanine sur une période d'un mois. Les apports alimentaires en phénylalanine doivent être maintenus à un niveau constant pendant cette période.

Une réponse satisfaisante est définie par une réduction  $\geq 30\%$  des taux sanguins de phénylalanine ou l'atteinte des objectifs thérapeutiques concernant les taux sanguins de phénylalanine définis pour chaque patient par le médecin. Les patients qui ne parviennent pas à atteindre ce niveau de réponse au cours de la période test d'un mois doivent être considérés comme non-répondeurs, ces patients ne doivent pas être traités par dichlorhydrate de saproptérine et la prise de dichlorhydrate de saproptérine doit être suspendue.

Lorsque la réponse à ce médicament a été établie, la posologie peut être ajustée dans la fourchette de 5 à 20 mg/kg/jour selon la réponse au traitement.

Il est recommandé de mesurer les taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine une à deux semaine(s) après chaque ajustement posologique et de les surveiller ensuite fréquemment sous le contrôle du médecin.

Les patients traités par dichlorhydrate de saproptérine doivent poursuivre un régime pauvre en phénylalanine et doivent subir des examens cliniques réguliers (tels qu'une surveillance des taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine, de l'apport alimentaire et du développement psychomoteur).

#### *Populations particulières*

##### *Personnes âgées*

La sécurité et l'efficacité de dichlorhydrate de saproptérine chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Il doit être prescrit avec précaution chez les patients âgés.

##### *Insuffisance rénale ou hépatique*

La sécurité et l'efficacité de dichlorhydrate de saproptérine n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Il doit être prescrit avec précaution chez ces patients.

##### *Population pédiatrique*

La posologie est la même chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent.

#### *Mode d'administration*

Voie orale.

Saproptérine Dipharma doit être administré lors d'un repas, pour améliorer l'absorption.

Pour les patients atteints de PCU, Saproptérine Dipharma doit être administré en une dose quotidienne unique et à la même heure chaque jour, de préférence le matin.

Pour les patients atteints de déficit en BH4, la dose quotidienne totale doit être divisée en 2 ou 3 prises réparties sur la journée.

La solution doit être consommée dans les 30 minutes de sa dissolution initiale. La solution non utilisée doit être jetée après administration.

La dose prescrite de poudre pour solution buvable de Saproptérine Dipharma, dissoute dans l'eau, peut être administrée via une sonde de nutrition entérale > 4Fr (échelle de Charrière). Suivre les instructions du fabricant de la sonde de nutrition pour administrer le médicament. Pour assurer un dosage adéquat, après administration de la solution buvable, la sonde de nutrition doit être rincée avec de l'eau. Voir section 6.6 pour plus de détails.

#### *Patients de plus de 20 kg*

Le contenu du ou des sachet(s) doit être placé dans 60 à 240 mL d'eau ou de jus de pomme et mélangé jusqu'à sa dissolution. La poudre pour solution buvable peut également être mélangée avec une petite quantité d'aliments mous, tels que de la compote de pommes ou un flan.

*Enfants ayant un poids corporel inférieur ou égal à 20 kg (utiliser uniquement le(s) sachet(s) de 100 mg de poudre)*

Les dispositifs de mesure nécessaires à l'administration chez des enfants de poids corporel inférieur ou égal à 20 kg (c.-à-d. godet gradué à 20, 40, 60 et 80 mL ; seringues pour administration orale de 10 mL et 20 mL graduées tous les 1 mL) ne sont pas inclus dans la boîte de Saproptérine Dipharma. Ces dispositifs sont mis à la disposition des centres de pédiatrie spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme pour être distribués aux personnes en charge des patients.

Le nombre approprié de sachet(s) de 100 mg doit être dissous dans le volume d'eau ou de jus de pomme indiqué dans les tableaux 1 à 4, en fonction de la dose quotidienne prescrite totale. Pour une dose égale à 100 mg ou multiple de 100 mg, la poudre pour solution buvable peut également être mélangée avec une petite quantité d'aliments mous, tels que de la compote de pommes ou un flan.

Si seule une partie de cette solution doit être administrée, une seringue pour administration orale devra être utilisée pour prélever le volume de solution à administrer. Cette solution peut ensuite être transférée dans un autre godet en vue de l'administration du médicament. Chez les jeunes enfants, une seringue pour administration orale peut être utilisée. Pour les volumes ≤ 10 mL, une seringue pour administration orale de 10 mL devra être utilisée et pour les volumes > 10 mL, une seringue pour administration orale de 20 mL.

**Tableau 1 : informations posologiques pour une dose de 2 mg/kg par jour chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg**

Poids (kg)	Posologie totale (mg/jour)	Nombre de sachets à dissoudre (dosage à 100 mg uniquement)	Volume de dissolution (mL)	Volume de solution à administrer (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

\*Représente le volume de la dose quotidienne totale.

Jetez toute solution de poudre dissoute inutilisée dans les 30 minutes.

**Tableau 2 : informations posologiques pour une dose de 5 mg/kg par jour chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg**

Poids (kg)	Posologie totale (mg/jour)	Nombre de sachets à dissoudre (dosage à 100 mg uniquement)	Volume de dissolution (mL)	Volume de solution à administrer (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

\*Représente le volume de la dose quotidienne totale.

Jetez toute solution de poudre dissoute inutilisée dans les 30 minutes.

**Tableau 3 : informations posologiques pour une dose de 10 mg/kg par jour chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg**

Poids (kg)	Posologie totale (mg/jour)	Nombre de sachets à dissoudre (dosage à 100 mg uniquement)	Volume de dissolution (mL)	Volume de solution à administrer (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

\*Représente le volume de la dose quotidienne totale.

Jetez toute solution de poudre dissoute inutilisée dans les 30 minutes.

**Tableau 4 : informations posologiques pour une dose de 20 mg/kg par jour chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg**

Poids (kg)	Posologie totale (mg/jour)	Nombre de sachets à dissoudre (dosage à 100 mg uniquement)	Volume de dissolution (mL)	Volume de solution à administrer (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

\*Représente le volume de la dose quotidienne totale.

Jetez toute solution de poudre dissoute inutilisée dans les 30 minutes.

Pour le nettoyage, le piston doit être retiré du cylindre de la seringue pour administration orale. Les deux parties de la seringue pour administration orale et le godet doivent être lavés à l'eau chaude et séchés à l'air libre. Une fois que la seringue pour administration orale est sèche, le piston doit être replacé à l'intérieur du cylindre de la seringue. La seringue pour administration orale et le godet doivent ensuite être rangés en attendant l'utilisation suivante.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Apport alimentaire

Les patients traités par dichlorhydrate de saproptérine doivent continuer à suivre un régime pauvre en phénylalanine et à subir des examens cliniques réguliers (tels qu'une surveillance des taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine, de l'apport alimentaire et du développement psychomoteur).

##### Faibles taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine

Un dysfonctionnement prolongé ou récurrent de la voie métabolique de la phénylalanine-tyrosine-dihydroxy-L-phénylalanine (DOPA), peut entraîner un déficit de la synthèse des protéines et des neurotransmetteurs corporels. L'exposition prolongée à de faibles taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine pendant la petite enfance a été associée à des troubles du neurodéveloppement. Un suivi effectif des apports alimentaires en phénylalanine et des apports protéiques globaux pendant le

traitement par dichlorhydrate de saproptérine est nécessaire afin d'assurer un contrôle approprié des taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine ainsi que de l'équilibre nutritionnel.

#### Modification de l'état de santé

La consultation d'un médecin est recommandée au cours d'une maladie intercurrente car les taux sanguins de phénylalanine peuvent augmenter.

#### Troubles convulsifs

Il convient d'être prudent lors de la prescription de dichlorhydrate de saproptérine chez les patients traités par lévodopa. Des cas de convulsions, d'exacerbation des convulsions, d'augmentation de l'excitabilité et de l'irritabilité ont été observés lors de l'administration concomitante de lévodopa et de saproptérine chez des patients atteints de déficit en BH4 (voir rubrique 4.5).

#### Arrêt du traitement

Un rebond, caractérisé par une élévation des taux sanguins de phénylalanine au-dessus des niveaux pré-traitement, peut survenir à l'arrêt du traitement.

#### Teneur en potassium

##### *Saproptérine Dipharma 100 mg poudre pour solution buvable*

Ce médicament contient 0,3 mmol (11,7 mg) de potassium par sachet. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant.

##### *Saproptérine Dipharma 500 mg poudre pour solution buvable*

Ce médicament contient 1,6 mmol (62,6 mg) de potassium par sachet. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Bien que l'administration concomitante d'inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (comme le méthotrexate ou le triméthoprime) n'ait pas été étudiée, de tels médicaments peuvent interférer avec le métabolisme de la BH4. La prudence est recommandée en cas d'utilisation de ces médicaments au cours du traitement par dichlorhydrate de saproptérine.

La BH4 est un cofacteur de l'oxyde nitrique synthétase. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de dichlorhydrate de saproptérine et de tous les médicaments induisant une vasodilatation, y compris ceux administrés par voie locale, car cela peut affecter le métabolisme ou l'action de l'oxyde nitrique (NO), notamment les donneurs de NO classiques (comme le trinitrate de glycéryle, le dinitrate d'isosorbide, le nitroprussiate de sodium et la molsidomine), les inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (PDE-5) et le minoxidil.

Il convient d'être prudent en cas de prescription de dichlorhydrate de saproptérine chez des patients recevant un traitement par lévodopa. Des cas de convulsions, d'exacerbation de convulsions, d'augmentation de l'excitabilité et de l'irritabilité ont été observés lors de la co-administration de lévodopa et de saproptérine chez des patients atteints de déficit en BH4.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de dichlorhydrate de saproptérine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/foetal, la mise bas ou le développement post-natal.

Les données disponibles sur les risques maternels et/ou embryo-foetaux associés à la maladie, issues de l'étude *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study* portant sur un nombre modéré de grossesses et de naissances vivantes (entre 300 et 1 000) chez des femmes atteintes de PCU, ont montré que des taux de phénylalanine non contrôlés, supérieurs à 600 µmol/L, sont associés à une incidence très élevée d'anomalies neurologiques et cardiaques, de retards de croissance et de dysmorphies faciales.

Les taux sanguins maternels en phénylalanine doivent donc être strictement contrôlés avant et pendant la grossesse. Si les taux sanguins maternels en phénylalanine ne sont pas strictement contrôlés avant et pendant la grossesse, cela peut être néfaste pour la mère et le foetus. La restriction sous contrôle médical des apports alimentaires en phénylalanine avant et pendant toute la grossesse est le premier choix de traitement dans cette population de patients.

L'utilisation de dichlorhydrate de saproptérine ne sera envisagée que si le traitement par le régime alimentaire strict ne suffit pas à réduire les taux sanguins de phénylalanine de façon adéquate. Il convient d'être prudent en cas de prescription chez la femme enceinte.

#### Allaitement

En l'absence de données sur l'excrétion de la saproptérine ou de ses métabolites dans le lait maternel. Dichlorhydrate de saproptérine ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Lors des études précliniques, aucun effet de la saproptérine sur la fertilité masculine et féminine n'a été observé.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Saproptérine Dipharma n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Environ 35 % des 579 patients âgés de 4 ans et plus qui ont reçu un traitement par dichlorhydrate de saproptérine (5 à 20 mg/kg/jour) dans le cadre des essais cliniques de Saproptérine Dipharma ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des céphalées et une rhinorrhée.

Dans le cadre d'un autre essai clinique, environ 30 % des 27 enfants âgés de moins de 4 ans qui ont reçu un traitement par dichlorhydrate de saproptérine (10 ou 20 mg/kg/jour) ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une « diminution du taux d'acide aminé » (hypophénylalaninémie), des vomissements et une rhinite.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Lors des essais cliniques pivots de saproptérine et après sa mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été identifiés.

Les fréquences indiquées ci-après répondent aux définitions suivantes:

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ), très rare ( $< 1/10\,000$ ), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

*Affections du système immunitaire*

Fréquence indéterminée : Réactions d'hypersensibilité (dont des réactions allergiques graves) et éruption cutanée

*Troubles du métabolisme et de la nutrition*

Fréquent: Hypophénylalaninémie

*Affections du système nerveux*

Très fréquent: Céphalées

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Très fréquent: Rhinorrhée

Fréquent: Douleur pharyngolaryngée, congestion nasale, toux

*Affections gastro-intestinales*

Fréquent: Diarrhée, vomissements, douleur abdominale, dyspepsie, nausée

Fréquence indéterminée: Gastrite, oesophagite

*Population pédiatrique*

La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables chez les enfants ont été essentiellement similaires à ce qui a été observé chez les adultes.

*Déclaration des effets indésirables suspectés*

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Des céphalées et des sensations vertigineuses ont été rapportées après une administration de dichlorhydrate de saproptérine supérieure à la dose maximale recommandée de 20 mg/kg/jour. Le traitement du surdosage doit être symptomatique. Un raccourcissement de l'intervalle QT (-8,32 ms) a été observé dans une étude avec une dose supra-thérapeutique unique de 100 mg/kg (5 fois la dose maximale recommandée) ; ceci doit être pris en compte lors de la prise en charge de patients présentant un raccourcissement de l'intervalle QT préexistant (p. ex. les patients atteints du syndrome du QT court familial).

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, médicaments divers des voies digestives et du métabolisme, Code ATC : A16AX07

*Mécanisme d'action*

L'hyperphénylalaninémie (HPA), qui correspond à une élévation anormale des taux sanguins de phénylalanine, est habituellement due à des mutations récessives autosomiques des gènes codants pour l'enzyme phénylalanine hydroxylase (dans le cas de la phénylcétonurie, PCU) ou pour les enzymes impliquées dans la biosynthèse ou la régénération de la 6R-tétrahydrobioptérine (6R-BH4) (dans le cas du déficit en BH4). Le déficit en BH4 correspond à un ensemble de troubles dus à des mutations ou des délétions des gènes codants pour l'une des cinq enzymes impliquées dans la biosynthèse ou le

recyclage de la BH4. Dans les deux cas, la phénylalanine ne peut être efficacement transformée en tyrosine, un acide aminé, ce qui entraîne une élévation des taux sanguins de phénylalanine.

La saproptérine est une version synthétique de la 6R-BH4 naturelle, qui est un cofacteur des phénylalanine, tyrosine et tryptophane hydroxylases.

L'objectif de l'administration de saproptérine chez les patients atteints de PCU répondeurs à la BH4 est de renforcer l'activité de la phénylalanine hydroxylase défective et, par conséquent, d'augmenter ou de restaurer suffisamment le métabolisme oxydatif de la phénylalanine afin de réduire ou de maintenir les taux sanguins de phénylalanine, de prévenir ou de réduire l'accumulation de phénylalanine et d'accroître la tolérance aux apports alimentaires en phénylalanine. La justification de l'administration de saproptérine chez les patients atteints de déficit en BH4 est de pallier les taux déficients en BH4, et ainsi de restaurer l'activité de la phénylalanine hydroxylase.

### Efficacité clinique

Le programme de développement clinique de phase III pour saproptérine était composé de 2 études randomisées, contrôlées contre placebo, chez des patients atteints de PCU. Les résultats de ces études démontrent l'efficacité de saproptérine dans la réduction des taux sanguins de phénylalanine et dans l'accroissement de la tolérance aux apports alimentaires en phénylalanine.

Chez 88 sujets à PCU mal contrôlée et présentant des taux sanguins élevés de phénylalanine lors de la sélection des patients, le dichlorhydrate de saproptérine 10 mg/kg/jour a significativement réduit les taux sanguins de phénylalanine par comparaison au placebo. Les valeurs initiales des taux sanguins de phénylalanine pour le groupe traité par saproptérine et pour le groupe placebo étaient similaires (respectivement  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$  et  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$  (moyenne  $\pm$  écart-type (ET)). A la fin de la période des 6 semaines de l'étude, les taux sanguins de phénylalanine avaient diminué, par rapport aux valeurs initiales, de  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$  (moyenne  $\pm$  ET) dans le groupe traité par saproptérine ( $n=41$ ), alors qu'ils avaient augmenté de  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$  dans le groupe placebo ( $n=47$ ) ( $p < 0,001$ ). Parmi les patients avec des taux sanguins initiaux de phénylalanine  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ , 41,9 % (13/31) de ceux traités par saproptérine et 13,2 % (5/38) de ceux ayant reçu le placebo ont présenté des taux sanguins de phénylalanine  $< 600 \mu\text{mol/l}$  à la fin de la période des 6 semaines de l'étude ( $p=0,012$ ).

Dans une autre étude, contrôlée contre placebo, d'une durée de 10 semaines, 45 patients atteints de PCU avec des taux sanguins de phénylalanine contrôlés sous un régime stable pauvre en phénylalanine (phénylalaminémie  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$  au recrutement) ont été randomisés selon un rapport 3:1 en un groupe traité par dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour ( $n=33$ ) et un groupe placebo ( $n=12$ ). Après 3 semaines de traitement par dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour, les taux sanguins de phénylalanine ont été significativement réduits ; la baisse moyenne ( $\pm$ ET) du taux sanguin de phénylalanine par rapport aux taux initiaux a été de  $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ) dans ce groupe. Après 3 semaines, les sujets des groupes saproptérine et placebo ont poursuivi leur régime pauvre en phénylalanine et les apports alimentaires en phénylalanine ont été augmentés ou diminués au moyen de suppléments standard en phénylalanine avec pour objectif de maintenir des taux sanguins de phénylalanine  $< 360 \mu\text{mol/l}$ . La tolérance à la phénylalanine alimentaire a été significativement différente dans le groupe traité par saproptérine et dans le groupe placebo. L'augmentation moyenne ( $\pm$ ET) de la tolérance à la phénylalanine alimentaire a été de  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/jour}$  pour le groupe traité par dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour, contre  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/jour}$  pour le groupe placebo ( $p = 0,006$ ). Pour le groupe traité par saproptérine, la tolérance totale moyenne ( $\pm$ ET) à la phénylalanine alimentaire a été de  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/jour}$  pendant le traitement par dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour, contre  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/jour}$  avant le traitement.

### Population pédiatrique

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de population de saproptérine chez des patients pédiatriques âgés de moins de 7 ans ont été étudiées dans le cadre de deux études en ouvert.

La première étude était une étude multicentrique contrôlée, randomisée, en ouvert, chez des enfants âgés de moins de 4 ans ayant un diagnostic confirmé de PCU.

56 patients pédiatriques atteints de PCU âgés de moins de 4 ans ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit 10 mg/kg/jour de saproptérine associé à un régime pauvre en phénylalanine ( $n = 27$ ), soit uniquement un régime pauvre en phénylalanine ( $n = 29$ ) sur une période de 26 semaines.

L'objectif était de maintenir les taux sanguins de phénylalanine, chez tous les patients, dans un intervalle de 120 à 360  $\mu\text{mol/L}$  (c'est-à-dire  $\geq 120$  et  $< 360 \mu\text{mol/L}$ ) par le biais d'un apport alimentaire contrôlé pendant les 26 semaines de la période d'étude. Si, au bout d'environ 4 semaines, la tolérance d'un patient à la phénylalanine n'avait pas augmenté de  $> 20\%$  par rapport aux valeurs initiales, la dose de saproptérine était alors augmentée directement à 20 mg/kg/jour.

Les résultats de cette étude ont montré que l'administration quotidienne de 10 ou 20 mg/kg/jour de saproptérine associée à un régime pauvre en phénylalanine entraînait des améliorations statistiquement significatives de la tolérance à la phénylalanine alimentaire en comparaison avec la seule restriction des apports alimentaires en phénylalanine, tout en maintenant les taux sanguins de phénylalanine dans les limites de l'intervalle ciblé ( $\geq 120$  et  $< 360 \mu\text{mol/L}$ ). La valeur moyenne ajustée de la tolérance à la phénylalanine alimentaire dans le groupe traité par saproptérine associé à un régime pauvre en phénylalanine a été de 80,6 mg/kg/jour et a été supérieure de façon statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) à la valeur moyenne ajustée de la tolérance à la phénylalanine alimentaire dans le groupe sous régime pauvre en phénylalanine uniquement (50,1 mg/kg/jour). Durant la période d'extension de l'essai clinique, les patients ont conservé cette tolérance à la phénylalanine alimentaire sous traitement par saproptérine associé à un régime pauvre en phénylalanine, montrant un effet prolongé pendant plus de 3,5 ans.

La seconde étude était une étude multicentrique non contrôlée, en ouvert, destinée à évaluer la sécurité et l'efficacité sur la préservation de la fonction neurocognitive de saproptérine 20 mg/kg/jour en association avec un régime pauvre en phénylalanine chez des enfants atteints de PCU âgés de moins de 7 ans à l'entrée dans l'étude. La Partie 1 de l'étude (4 semaines) a évalué la réponse des patients à saproptérine. La Partie 2 de l'étude (jusqu'à 7 ans de suivi) a évalué la fonction neurocognitive d'après des mesures liées à l'âge et la sécurité à long terme chez les patients répondant à saproptérine. Les patients présentant une détérioration neurocognitive préexistante ( $\text{QI} < 80$ ) ont été exclus de l'étude. Quatre-vingt-treize patients ont été recrutés dans la Partie 1 et 65 patients dans la Partie 2, dont 49 (75 %) ont terminé l'étude et 27 (42 %) avaient des données de QI total (QIT) à l'année 7.

Les indices moyens de contrôle du régime montraient des taux sanguins de phénylalanine maintenus entre 133  $\mu\text{mol/L}$  et 375  $\mu\text{mol/L}$  pour tous les groupes d'âge à tous les points de mesure. À l'inclusion, les scores moyens Bayley III (102, ET = 9,1 ;  $n = 27$ ), WPPSI-III (101, ET = 11 ;  $n = 34$ ) et WISC-IV (113, ET = 9,8 ;  $n = 4$ ) se trouvaient dans la plage moyenne pour la population normale.

Parmi les 62 patients dont le QIT a été évalué au moins deux fois, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du changement moyen sur une période moyenne de 2 ans était de -1,6 point, valeur qui se trouve dans la variation cliniquement attendue de  $\pm 5$  points. Aucun autre effet indésirable n'a été identifié avec l'utilisation à long terme de saproptérine chez des enfants âgés de moins de 7 ans.

Des études limitées ont été conduites chez des patients âgés de moins de 4 ans ayant un déficit en BH4 en utilisant une autre formulation de la même substance active (saproptérine) ou une préparation non enregistrée de BH4.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La saproptérine est facilement absorbée après administration orale du comprimé dissous, et la concentration sanguine maximale (Cmax) est atteinte 3 à 4 heures après administration à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de la saproptérine sont influencés par l'alimentation. L'absorption de la saproptérine est supérieure après un repas riche en graisses et en calories, par comparaison à

l'administration à jeun, avec, en moyenne, des concentrations sanguines maximales 40 à 85 % plus élevées qui sont atteintes 4 à 5 heures après l'administration.

La biodisponibilité absolue et la biodisponibilité chez l'homme après administration orale ne sont pas connues.

### Distribution

Lors des études non cliniques, la saproptérine s'est diffusée principalement dans les reins, les surrénales et le foie, d'après les concentrations de bioptérine totale et réduite. Chez le rat, après administration intraveineuse de saproptérine radiomarquée, une distribution de la radioactivité a été observée chez le foetus. Un passage de la bioptérine totale dans le lait a été mis en évidence chez le rat traité par voie intraveineuse. Aucune augmentation des concentrations totales de bioptérine chez les foetus ou dans le lait n'a été observée chez le rat après administration orale de 10 mg/kg de dichlorhydrate de saproptérine.

### Biotransformation

Le dichlorhydrate de saproptérine est principalement métabolisé dans le foie en dihydrobioptérine et en bioptérine. Comme le dichlorhydrate de saproptérine est une version synthétique de la 6R-BH4 naturelle, on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'il emprunte les mêmes voies métaboliques, dont la régénération de la 6R-BH4.

### Élimination

Après administration intra-veineuse chez le rat, la saproptérine est principalement excrétée dans les urines. Après administration orale, elle est principalement éliminée par voie fécale, avec une faible excrétion urinaire.

### Pharmacocinétique de population

L'analyse de la pharmacocinétique de population de la saproptérine incluant des patients de la naissance à 49 ans a montré que le poids corporel est la seule co-variable influençant de façon notable la clairance ou le volume de distribution.

### Interactions médicamenteuses

#### Études *in vitro*

*In vitro*, la saproptérine n'a ni inhibé CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4/5, ni induit CYP1A2, 2B6 ou 3A4/5.

Une étude réalisée *in vitro* a montré qu'il est possible que le dichlorhydrate de saproptérine inhibe la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) dans l'intestin à la dose thérapeutique. L'inhibition de la BCRP requiert une concentration intestinale de saproptérine plus élevée que celle de la P-gp car, dans l'intestin, la puissance nécessaire à l'inhibition de la BCRP (CI50 = 267 µM) est inférieure à celle nécessaire à l'inhibition de la P-gp (CI50 = 158 µM).

#### Études *in vivo*

Chez des sujets sains, l'administration d'une dose unique de saproptérine à la dose thérapeutique maximale, 20 mg/kg, n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique d'une dose unique de digoxine (substrat de la P-gp), administrée de façon concomitante. D'après les résultats *in vitro* et *in vivo*, il est peu probable que l'administration concomitante de Saproptérine Dipharma augmente l'exposition systémique aux médicaments qui sont des substrats de la BCRP.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité (système nerveux central, respiratoire, cardiovasculaire, urogénital) et de toxicologie des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une augmentation de l'incidence des altérations morphologiques microscopiques rénales (basophilie des tubes collecteurs) a été observée chez le rat après administration orale chronique de dichlorhydrate de saproptérine à une dose légèrement supérieure ou égale à la dose maximale recommandée chez l'homme.

La saproptérine s'est révélée faiblement mutagène dans les cellules bactériennes et une augmentation des aberrations chromosomiques a été détectée dans les cellules pulmonaires et ovariennes du hamster chinois. La saproptérine ne s'est cependant pas révélée génotoxique lors du test *in vitro* sur les lymphocytes humains, ni lors des tests du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Aucune activité tumorigène n'a été observée lors d'une étude de cancérogénicité orale chez la souris à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour (12,5 à 50 fois l'intervalle des doses thérapeutiques humaines).

Des vomissements ont été observés lors des études de pharmacologie de sécurité et des études de toxicité à doses répétées. Les vomissements sont considérés comme liés au pH de la solution contenant la saproptérine.

Aucune activité tératogène n'a été clairement démontrée chez le rat et le lapin à des doses environ 3 à 10 fois supérieures à la dose maximum recommandée chez l'homme, basées sur la surface corporelle.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol (E421)  
Citrate de potassium (E332)  
Sucralose (E955)  
Acide ascorbique (E300)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Sachet en polyéthylène téréphtalate, aluminium, polyéthylène laminé, thermoscellé sur quatre côtés. Une encoche de déchirure interne est située dans le coin du sachet pour faciliter l'ouverture du sachet.

Chaque boîte contient 30 sachets.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

### Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### Préparation et manipulation

La poudre pour solution buvable de Saproptérine Dipharma doit être placée dans de l'eau ou du jus de pomme et doit être agitée jusqu'à dissolution. La poudre pour solution buvable peut également être mélangée avec une petite quantité d'aliments mous (tels que de la compote de pommes ou un flan). Lors de la dissolution de Saproptérine Dipharma poudre pour solution buvable dans l'eau, la solution a un aspect limpide, incolore à jaune. La préparation doit être administrée dans les 30 minutes. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 4.2.

### *Administration par sonde de nutrition entérale*

La dose prescrite de poudre pour solution buvable de Saproptérine Dipharma, dissoute dans l'eau, peut être administrée via une sonde de nutrition entérale  $\geq 4$  Fr (échelle de Charrière). En cas d'administration à l'aide d'une sonde de nutrition entérale, une sonde commerciale appropriée devra être sélectionnée par un professionnel de santé.

Les sondes nasogastriques faites en polychlorure de vinyle (PVC) et en polyuréthane (PUR), et les sondes de nutrition PEG en silicium sont compatibles avec la solution buvable. La dimension appropriée de la sonde pour l'utilisation et l'âge prévus, est de 4 à 18 Fr, c'est-à-dire des sondes de taille petite à moyenne pour l'alimentation des patients pédiatriques et des adultes. Suivre les instructions du fabricant de la sonde de nutrition pour administrer le médicament. Pour assurer un dosage adéquat, après administration de la solution buvable, la sonde de nutrition entérale doit être rincée avec de l'eau. La taille recommandée de la sonde de nutrition entérale et les volumes de rinçage sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 5 : Dimensions et volumes recommandés**

<b>Taille recommandée de la sonde (diamètre)</b>	<b>Volume de rinçage recommandé (basé sur la longueur de la sonde)</b>
4 Fr	1 mL (50 cm)
8 Fr	10 mL (125 cm)
10 Fr	15 mL (100 cm)
18 Fr	40 mL (125 cm)

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION**

Date de première autorisation: 16/02/2022

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOÎTE ET ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Saproptérine Dipharma 100 mg comprimé pour solution buvable

dichlorhydrate de saproptérine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pour solution buvable contient 100 mg de dichlorhydrate de saproptérine équivalent à 77 mg de saproptérine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

comprimé pour solution buvable

30 comprimés pour solution buvable

120 comprimés pour solution buvable

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[Boîte seule]  
Saproptérine Dipharma 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

[Boîte seule]  
code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

[Boîte seule]  
PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE 100 mg poudre pour solution buvable****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Saproptérine Dipharma 100 mg poudre pour solution buvable

dichlorhydrate de saproptérine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque sachet de poudre pour solution buvable contient 100 mg de dichlorhydrate de saproptérine équivalent à 77 mg de saproptérine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du potassium. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

poudre pour solution buvable.

30 sachets.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Sachet à usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1620/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Saproptérine Dipharma 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**SACHET 100 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Saproptérine Dipharma 100 mg poudre pour solution buvable

dichlorhydrate de saproptérine

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Voie orale

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE 500 mg poudre pour solution buvable****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Saproptérine Dipharma 500 mg poudre pour solution buvable

dichlorhydrate de saproptérine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque sachet de poudre pour solution buvable contient 500 mg de dichlorhydrate de saproptérine équivalent à 384 mg de saproptérine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du potassium. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

poudre pour solution buvable.

30 sachets.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Sachet à usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1620/004

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Saproptérine Dipharma 500 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**SACHET 500 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Saproptérine Dipharma 500 mg poudre pour solution buvable

dichlorhydrate de saproptérine

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMOPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## **Notice: Information du patient**

### **Saproptérine Dipharma 100 mg, comprimé pour solution buvable**

Dichlorhydrate de saproptérine

**Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice?**

1. Qu'est-ce que Saproptérine Dipharma et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Saproptérine Dipharma ?
3. Comment prendre Saproptérine Dipharma ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Saproptérine Dipharma ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Saproptérine Dipharma et dans quels cas est-il utilisé ?**

Saproptérine Dipharma contient le principe actif saproptérine qui est une copie synthétique d'une molécule produite par l'organisme appelée tétrahydrobioptérine (BH4). La BH4 est nécessaire à l'organisme pour utiliser un acide aminé appelé phénylalanine qui sert à fabriquer un autre acide aminé appelé tyrosine.

Saproptérine Dipharma est utilisé, chez les patients de tous âges, pour traiter l'hyperphénylalaninémie (HPA) ou la phénylcétonurie (PCU). L'HPA et la PCU ont pour conséquence des taux sanguins anormalement élevés de phénylalanine qui peuvent être nocifs. Saproptérine Dipharma abaisse ces taux sanguins chez certains patients qui répondent à la BH4 et peut ainsi aider à augmenter la quantité de phénylalanine pouvant être contenue dans le régime alimentaire.

Ce médicament est également utilisé, chez les patients de tous âges, pour traiter une maladie héréditaire appelée déficit en BH4, maladie qui se caractérise par une production insuffisante de BH4 par l'organisme. Du fait des très faibles taux de BH4, la phénylalanine n'est pas utilisée correctement et ses taux augmentent jusqu'à provoquer des effets nocifs. En remplaçant la BH4 que l'organisme est incapable de produire, Saproptérine Dipharma réduit l'excès nocif de phénylalanine dans le sang et augmente la tolérance alimentaire à la phénylalanine.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Saproptérine Dipharma ?**

##### **Ne prenez jamais Saproptérine Dipharma**

- si vous êtes allergique à la saproptérine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Saproptérine Dipharma, en particulier:

- si vous avez 65 ans ou plus ,
- si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques ,

- si vous êtes malade. Une consultation chez le médecin est recommandée lorsque vous êtes malade car les taux sanguins de phénylalanine peuvent augmenter ,
- si vous avez des prédispositions aux convulsions.

Lorsque vous serez traité par Saproptérine Dipharma, votre médecin pratiquera un examen sanguin pour en vérifier la teneur en phénylalanine et en tyrosine et il pourra décider d'ajuster la dose de Saproptérine Dipharma ou votre régime alimentaire, si nécessaire.

Vous devez poursuivre votre traitement diététique conformément aux recommandations de votre médecin. Ne modifiez pas votre régime alimentaire sans contacter votre médecin. Malgré la prise de Saproptérine Dipharma, vous pourriez développer des troubles neurologiques sévères si vos taux sanguins de phénylalanine ne sont pas bien contrôlés. Votre médecin devra continuer à surveiller fréquemment vos taux sanguins de phénylalanine durant votre traitement par Saproptérine Dipharma **afin de s'assurer qu'ils ne sont ni trop élevés ni trop bas.**

#### **Autres médicaments et Saproptérine Dipharma**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devez notamment informer votre médecin si vous utilisez:

- de la lédodopa (utilisée pour traiter la maladie de Parkinson) ,
- des médicaments pour le traitement du cancer (par exemple, le méthotrexate) ,
- des médicaments pour le traitement des infections bactériennes (par exemple, le triméthoprime)
- ,
- des médicaments qui provoquent une dilatation des vaisseaux sanguins (comme le trinitrate de glycéryle, le dinitrate d'isosorbide, le nitroprussiate de sodium, la molsidomine et le minoxidil).

#### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes enceinte, votre médecin vous expliquera comment contrôler les taux de phénylalanine de manière adéquate. Si ces taux ne sont pas strictement contrôlés avant ou pendant votre grossesse, cela peut être néfaste pour vous et votre enfant. Votre médecin surveillera la restriction des apports alimentaires en phénylalanine avant et pendant votre grossesse.

Si le régime strict ne suffit pas à réduire votre taux sanguin de phénylalanine de façon adéquate, votre médecin évaluera si vous devez prendre ce médicament.

Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous allaitez.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

On ne s'attend pas à ce que Saproptérine Dipharma affecte l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **Saproptérine Dipharma contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment prendre Saproptérine Dipharma ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

#### **Posologie pour la PCU**

La dose initiale recommandée de Saproptérine Dipharma chez les patients atteints de PCU est de 10 mg par kilogramme de poids corporel. Saproptérine Dipharma doit être administré en une prise

quotidienne au cours d'un repas (afin d'augmenter l'absorption) et à la même heure chaque jour, de préférence le matin. Votre médecin pourra ajuster votre dose, habituellement entre 5 et 20 mg par kilogramme de poids corporel et par jour, selon votre état.

#### **Posologie pour le déficit en BH4**

La dose initiale recommandée de Saproptérine Dipharma chez les patients atteints de déficit en BH4 est 2 à 5 mg par kilogramme de poids corporel. Saproptérine Dipharma doit être administré au cours d'un repas afin d'augmenter l'absorption. Divisez la dose quotidienne totale en 2 ou 3 prises réparties sur la journée. Votre médecin pourra ajuster votre dose jusqu'à 20 mg par kilogramme de poids corporel et par jour, selon votre état.

**Le tableau ci-dessous indique comment calculer la dose**

Poids corporel (kg)	Nombre de comprimés de 100 mg (pour une posologie de 10 mg/kg)	Nombre de comprimés de 100 mg (pour une posologie de 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

#### **Mode d'administration**

Pour les patients atteints de PCU, la dose quotidienne totale est administrée en une dose quotidienne unique et à la même heure chaque jour, de préférence le matin.

Pour les patients atteints de déficit en BH4, la dose quotidienne totale est divisée en 2 ou 3 prises réparties sur la journée.

#### *Utilisation chez tous les patients*

Placez le nombre de comprimés prescrit dans un verre ou une tasse d'eau ou de jus de pomme comme indiqué en détail ci-dessous et agitez jusqu'à dissolution.

La dissolution des comprimés peut prendre quelques minutes. Vous pouvez écraser les comprimés afin qu'ils se dissolvent plus rapidement. De petites particules peuvent être visibles dans la solution mais elles n'affecteront pas l'efficacité du médicament.

La préparation dissoute de Saproptérine Dipharma doit être prise lors d'un repas, dans les 15 à 20 minutes suivant sa préparation.

Les comprimés solubles de Saproptérine Dipharma peuvent aussi être écrasés puis mélangés avec une petite quantité d'aliments mous, tels que de la compote de pommes ou un flan.

Si nécessaire, les comprimés solubles de Saproptérine Dipharma peuvent être administrés via une sonde de nutrition entérale. Pour plus de détails, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

#### *Utilisation chez les patients de poids corporel supérieur à 20 kg*

Placez les comprimés dans un verre ou une tasse d'eau ou de jus de pomme (60 à 240 mL) et agitez jusqu'à dissolution. Les comprimés solubles peuvent aussi être mélangés avec une petite quantité d'aliments mous.

#### *Utilisation chez les enfants de poids corporel inférieur ou égal à 20 kg*

La dose est définie en fonction du poids corporel. Elle évoluera au fur et à mesure que votre enfant grandira. Votre médecin vous indiquera:

- le nombre de comprimés de Saproptérine Dipharma nécessaire pour une dose;

- la quantité d'eau ou de jus de pomme nécessaire pour mélanger ou dissoudre une dose de Saproptérine Dipharma;
- la quantité de solution que vous devrez donner à votre enfant pour atteindre la dose prescrite.

Votre enfant doit boire la solution lors d'un repas.

Donnez à votre enfant la quantité de solution prescrite dans les 15 à 20 minutes suivant la dissolution. Si vous n'avez pas pu donner la dose à votre enfant dans les 15 à 20 minutes suivant la dissolution des comprimés, vous devrez alors préparer une nouvelle solution car la solution inutilisée ne doit pas être prise au-delà de 20 minutes. Pour une dose égale à 100 mg ou multiple de 100 mg, les comprimés solubles peuvent aussi être mélangés avec une petite quantité d'aliments mous, tels que de la compote de pommes ou un flan.

*Matériel nécessaire pour préparer la dose de Saproptérine Dipharma et la donner à votre enfant*

- le nombre de comprimés de Saproptérine Dipharma nécessaire pour une dose;
- un godet-doseur gradué à 20, 40, 60 et 80 mL;
- un verre ou une tasse ;
- une petite cuillère ou un ustensile propre pour agiter;
- une seringue pour administration orale (graduée tous les 1 mL) (seringue de 10 mL pour l'administration de volumes  $\leq$  10 mL ou seringue de 20 mL pour l'administration de volumes  $>$  10 mL).

Demandez à votre médecin le godet-doseur pour la dissolution des comprimés et la seringue pour administration orale de 10 mL ou 20 mL si vous ne disposez pas de ce matériel.

*Étapes pour la préparation et la prise de votre dose:*

- Placez le nombre de comprimés prescrit dans le godet-doseur. Versez dans le godet-doseur la quantité d'eau ou de jus de pomme indiquée par votre médecin (par exemple : votre médecin pourra vous avoir indiqué d'utiliser 20 mL pour dissoudre un comprimé de Saproptérine Dipharma). Assurez-vous que la quantité de liquide utilisée correspond bien à la quantité indiquée par votre médecin. Agitez avec la petite cuillère ou l'ustensile propre jusqu'à ce que les comprimés soient dissous.
- Si votre médecin vous a dit de n'administrer qu'une partie de la solution, plongez l'extrémité de la seringue pour administration orale dans le godet-doseur. Tirez doucement sur le piston pour prélever la quantité indiquée par votre médecin.
- Transférez la solution en appuyant lentement sur le piston jusqu'à ce que toute la solution contenue dans la seringue pour administration orale soit transférée dans le verre ou la tasse utilisée pour l'administration (par exemple, si votre médecin vous a dit de dissoudre deux comprimés de Saproptérine Dipharma dans 40 mL d'eau ou de jus de pomme et d'administrer 30 mL à votre enfant, vous devrez utiliser la seringue pour administration orale de 20 mL deux fois pour prélever 30 mL [par exemple, 20 mL + 10 mL] de solution et transférer cette quantité dans un verre ou une tasse en vue de l'administration). Utilisez une seringue pour administration orale de 10 mL pour les volumes  $\leq$  10 mL ou de 20 mL pour les volumes  $>$  10 mL.
- Si votre enfant est trop jeune pour boire dans un verre ou une tasse, vous pouvez administrer la solution à l'aide de la seringue pour administration orale. Aspirez le volume prescrit de la solution préparée dans le godet-doseur et placez l'extrémité de la seringue pour administration orale dans la bouche de votre enfant. Pointez l'extrémité de la seringue pour administration orale en direction de la joue. Appuyez lentement sur le piston, en expulsant une petite quantité à la fois, jusqu'à ce que toute la solution contenue dans la seringue pour administration orale ait été administrée
- Jetez toute solution restante. Retirez le piston du cylindre de la seringue pour administration orale. Lavez les deux parties de la seringue pour administration orale et le godet-doseur à l'eau chaude et laissez sécher à l'air libre. Une fois que la seringue pour administration orale est sèche, replacez le piston à l'intérieur du cylindre de la seringue. Rangez la seringue pour administration orale et le godet-doseur en attendant l'utilisation suivante

**Si vous avez pris plus de Saproptérine Dipharma que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Saproptérine Dipharma que la dose prescrite, vous pouvez présenter des effets secondaires tels que maux de tête et sensations vertigineuses. Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous avez pris plus de Saproptérine Dipharma que prescrit.

#### **Si vous oubliez de prendre Saproptérine Dipharma**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

#### **Si vous arrêtez de prendre Saproptérine Dipharma**

N'arrêtez pas de prendre Saproptérine Dipharma sans discussion préalable avec votre médecin car vos taux sanguins de phénylalanine peuvent augmenter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Quelques cas de réactions allergiques (telles qu'une éruption cutanée et des réactions graves) ont été signalés. Leur fréquence est indéterminée (elle ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Si vous présentez des rougeurs, des démangeaisons et un gonflement de certaines zones (urticaire), un écoulement nasal, un pouls rapide ou irrégulier, un gonflement de la langue et de la gorge, des éternuements, une respiration sifflante, des difficultés respiratoires sévères ou des vertiges, il est possible que vous présentiez une réaction allergique grave due au médicament. Si vous remarquez ces signes, contactez immédiatement votre médecin.

#### Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

Maux de tête et écoulement nasal.

#### Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Maux de gorge, congestion ou encombrement nasal, toux, diarrhée, vomissements, maux d'estomac, taux sanguins de phénylalanine trop bas, digestion difficile et nausées (voir rubrique 2 : « Avertissements et précautions »).

#### Effets indésirables dont la fréquence est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Gastrite (inflammation de la paroi de l'estomac), œsophagite (inflammation de la paroi de l'œsophage).

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Saproptérine Dipharma ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après EXP.  
La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation au regard de la température.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Saproptérine Dipharma

- La substance active est le dichlorhydrate de saproptérine. Chaque comprimé contient 100 mg de dichlorhydrate de saproptérine équivalent à 77 mg de saproptérine.
- Les autres composants sont les suivants : mannitol (E421), crospovidone type A, copovidone K 28, acide ascorbique (E300), sodium stéaryl fumarate, riboflavine (E101) et silice colloïdale anhydre (E551). Voir section 2 « Saproptérine Dipharma contient du sodium ».

### Qu'est-ce que Saproptérine Dipharma et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés solubles de Saproptérine Dipharma 100 mg sont des comprimés ronds, blanc cassé à jaune pâle, d'environ 10 mm x 3,65 mm, gravés « 11 » d'un côté et avec une barre de cassure de l'autre côté.

La barre de cassure n'est pas destinée à couper le comprimé.

Il est disponible en flacon en polyéthylène de haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfants avec un bouchon à vis contenant un dessicant (silice). Boîtes de 30 et 120 comprimés solubles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

### Fabricant

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

ou

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

### Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

## **Notice: Information du patient**

### **Saproptérine Dipharma 100 mg, poudre pour solution buvable Saproptérine Dipharma 500 mg, poudre pour solution buvable Dichlorhydrate de saproptérine**

**Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice?**

1. Qu'est-ce que Saproptérine Dipharma et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Saproptérine Dipharma ?
3. Comment prendre Saproptérine Dipharma ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Saproptérine Dipharma ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Saproptérine Dipharma et dans quels cas est-il utilisé ?**

Saproptérine Dipharma contient le principe actif saproptérine qui est une copie synthétique d'une molécule produite par l'organisme appelée tétrahydrobioptérine (BH4). La BH4 est nécessaire à l'organisme pour utiliser un acide aminé appelé phénylalanine qui sert à fabriquer un autre acide aminé appelé tyrosine.

Saproptérine Dipharma est utilisé, chez les patients de tous âges, pour traiter l'hyperphénylalaninémie (HPA) ou la phénylcétourie (PCU). L'HPA et la PCU ont pour conséquence des taux sanguins anormalement élevés de phénylalanine qui peuvent être nocifs. Saproptérine Dipharma abaisse ces taux sanguins chez certains patients qui répondent à la BH4 et peut ainsi aider à augmenter la quantité de phénylalanine pouvant être contenue dans le régime alimentaire.

Ce médicament est également utilisé, chez les patients de tous âges, pour traiter une maladie héréditaire appelée déficit en BH4, maladie qui se caractérise par une production insuffisante de BH4 par l'organisme. Du fait des très faibles taux de BH4, la phénylalanine n'est pas utilisée correctement et ses taux augmentent jusqu'à provoquer des effets nocifs. En remplaçant la BH4 que l'organisme est incapable de produire, Saproptérine Dipharma réduit l'excès nocif de phénylalanine dans le sang et augmente la tolérance alimentaire à la phénylalanine.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Saproptérine Dipharma ?**

##### **Ne prenez jamais Saproptérine Dipharma**

- si vous êtes allergique à la saproptérine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Saproptérine Dipharma, en particulier:

- si vous avez 65 ans ou plus ,
- si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques ,

- si vous êtes malade. Une consultation chez le médecin est recommandée lorsque vous êtes malade car les taux sanguins de phénylalanine peuvent augmenter ,
- si vous avez des prédispositions aux convulsions.

Lorsque vous serez traité par Saproptérine Dipharma, votre médecin pratiquera un examen sanguin pour en vérifier la teneur en phénylalanine et en tyrosine et il pourra décider d'ajuster la dose de Saproptérine Dipharma ou votre régime alimentaire, si nécessaire.

Vous devez poursuivre votre traitement diététique conformément aux recommandations de votre médecin. Ne modifiez pas votre régime alimentaire sans contacter votre médecin. Malgré la prise de Saproptérine Dipharma, vous pourriez développer des troubles neurologiques sévères si vos taux sanguins de phénylalanine ne sont pas bien contrôlés. Votre médecin devra continuer à surveiller fréquemment vos taux sanguins de phénylalanine durant votre traitement par Saproptérine Dipharma **afin de s'assurer qu'ils ne sont ni trop élevés ni trop bas.**

#### **Autres médicaments et Saproptérine Dipharma**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devez notamment informer votre médecin si vous utilisez:

- de la lédodopa (utilisée pour traiter la maladie de Parkinson) ,
- des médicaments pour le traitement du cancer (par exemple, le méthotrexate) ,
- des médicaments pour le traitement des infections bactériennes (par exemple, le triméthoprime)
- , des médicaments qui provoquent une dilatation des vaisseaux sanguins (comme le trinitrate de glycéryle, le dinitrate d'isosorbide, le nitroprussiate de sodium, la molsidomine et le minoxidil).

#### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes enceinte, votre médecin vous expliquera comment contrôler les taux de phénylalanine de manière adéquate. Si ces taux ne sont pas strictement contrôlés avant ou pendant votre grossesse, cela peut être néfaste pour vous et votre enfant. Votre médecin surveillera la restriction des apports alimentaires en phénylalanine avant et pendant votre grossesse.

Si le régime strict ne suffit pas à réduire votre taux sanguin de phénylalanine de façon adéquate, votre médecin évaluera si vous devez prendre ce médicament.

Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous allaitez.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

On ne s'attend pas à ce que Saproptérine Dipharma affecte l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **Saproptérine Dipharma contient du potassium**

##### *Saproptérine Dipharma 100 mg poudre pour solution buvable*

Ce médicament contient 0,3 mmol (11,7 mg) de potassium par sachet. À prendre en compte chez les patients ayant une fonction rénale réduite ou les patients suivant un régime hypokaliémiant.

##### *Saproptérine Dipharma 500 mg poudre pour solution buvable*

Ce médicament contient 1,6 mmol (62,6 mg) de potassium par sachet. À prendre en compte chez les patients ayant une fonction rénale réduite ou les patients suivant un régime hypokaliémiant.

### **3. Comment prendre Saproptérine Dipharma ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Saproptérine Dipharma 500 mg est destiné à être utilisé chez les patients pesant plus de 25 kg uniquement.

#### **Posologie pour la PCU**

La dose initiale recommandée de Saproptérine Dipharma chez les patients atteints de PCU est de 10 mg par kilogramme de poids corporel. Saproptérine Dipharma doit être administré en une prise quotidienne au cours d'un repas (afin d'augmenter l'absorption) et à la même heure chaque jour, de préférence le matin. Votre médecin pourra ajuster votre dose, habituellement entre 5 et 20 mg par kilogramme de poids corporel et par jour, selon votre état.

#### **Posologie pour le déficit en BH4**

La dose initiale recommandée de Saproptérine Dipharma chez les patients atteints de déficit en BH4 est 2 à 5 mg par kilogramme de poids corporel. Saproptérine Dipharma doit être administré au cours d'un repas afin d'augmenter l'absorption. Divisez la dose quotidienne totale en 2 ou 3 prises réparties sur la journée. Votre médecin pourra ajuster votre dose jusqu'à 20 mg par kilogramme de poids corporel et par jour, selon votre état.

**Le tableau ci-dessous indique comment calculer la dose**

Poids corporel (kg)	Nombre de sachets de 100 mg (pour une posologie de 10 mg/kg)	Nombre de sachets de 100 mg (pour une posologie de 20 mg/kg)	Nombre de sachets de 500 mg (pour une posologie de 10 mg/kg)	Nombre de sachets de 500 mg (pour une posologie de 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

#### **Mode d'administration**

Pour les patients atteints de PCU, la dose quotidienne totale est administrée en une dose quotidienne unique et à la même heure chaque jour, de préférence le matin.

Pour les patients atteints de déficit en BH4, la dose quotidienne totale est divisée en 2 ou 3 prises réparties sur la journée.

#### **Utilisation chez les patients de poids corporel supérieur à 20 kg**

Assurez-vous de connaître la dose de poudre de Saproptérine Dipharma prescrite par votre médecin.

#### ***Saproptérine Dipharma 100 mg, poudre pour solution buvable***

Pour des doses plus élevées, votre médecin peut également vous prescrire Saproptérine Dipharma 500 mg poudre pour solution buvable.

#### ***Saproptérine Dipharma 500 mg, poudre pour solution buvable***

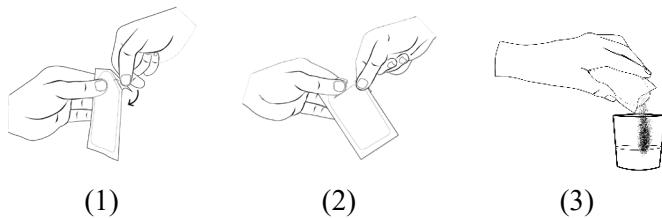
Pour la dose exacte, votre médecin pourra également vous prescrire Saproptérine Dipharma 100 mg poudre pour solution buvable.

Assurez-vous de savoir si vous devez utiliser Sapropterin Dipharma 100 mg ou 500 mg poudre pour solution buvable, ou les deux médicaments pour préparer votre dose.

N'ouvrez le(s) sachet(s) que lorsque vous êtes prêt à les utiliser.

#### *Préparation du/des sachet(s)*

- Ouvrir le(s) sachet(s) de Saproptérine Dipharma poudre pour solution buvable en pliant (1) et en déchirant (2), ou en coupant au niveau de la ligne pointillée dans la partie supérieure du sachet.
- Vider (3) le contenu du (des) sachet(s) dans 60 mL à 240 mL d'eau ou de jus de pomme. Après dissolution de la poudre de Saproptérine Dipharma dans l'eau, la solution doit être limpide, incolore à jaune. La poudre pour solution buvable peut aussi être mélangée avec une petite quantité d'aliments mous, tels que de la compote de pommes ou un flan.



#### *Prendre le médicament*

- Boire la solution ou prendre le mélange dans les 30 minutes.

Si nécessaire, la poudre pour solution buvable de Saproptérine Dipharma peut également être administrée via une sonde de nutrition entérale. Pour plus de détails, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

#### *Utilisation chez les enfants de poids corporel inférieur ou égal à 20 kg*

Utilisez uniquement les sachets de 100 mg pour préparer Saproptérine Dipharma chez les enfants de poids corporel inférieur ou égal à 20 kg de poids corporel.

La dose est définie en fonction du poids corporel. Elle évoluera au fur et à mesure que votre enfant grandira. Votre médecin vous indiquera:

- le nombre de sachets de Saproptérine Dipharma 100 mg nécessaire pour une dose;
- la quantité d'eau ou de jus de pomme nécessaire pour mélanger ou dissoudre une dose de Saproptérine Dipharma;
- la quantité de solution que vous devrez donner à votre enfant pour atteindre la dose prescrite.

Votre enfant doit boire la solution lors d'un repas.

Donnez à votre enfant la quantité de solution prescrite dans les 30 minutes suivant la dissolution. Si vous n'avez pas pu donner la dose à votre enfant dans les 30 minutes suivant la dissolution de la poudre, vous devrez alors préparer une nouvelle solution car la solution inutilisée ne doit pas être prise au-delà de 30 minutes. Pour une dose égale à 100 mg ou multiple de 100 mg, la poudre pour solution buvable peut être mélangée avec une petite quantité d'aliments mous, tels que de la compote de pommes ou un flan.

#### *Matériel nécessaire pour préparer la dose de Saproptérine Dipharma et la donner à votre enfant*

- le nombre de sachets de Saproptérine Dipharma 100 mg nécessaire pour une dose ;
- un godet-doseur gradué à 20, 40, 60 et 80 mL ;
- un verre ou une tasse ;
- une petite cuillère ou un ustensile propre pour agiter ;
- une seringue pour administration orale (graduée tous les 1 mL) (seringue de 10 mL pour l'administration de volumes  $\leq$  10 mL ou seringue de 20 mL pour l'administration de volumes  $>$  10 mL).

Demandez à votre médecin le godet-doseur pour la dissolution de la poudre et la seringue pour administration orale de 10 mL ou 20 mL si vous ne disposez pas de ce matériel.

#### *Étapes pour la préparation et la prise de votre dose :*

- Placez le nombre de sachets de Saproptérine Dipharma prescrit dans le godet-doseur. Versez dans le godet-doseur la quantité d'eau ou de jus de pomme indiquée par votre médecin (par exemple : votre médecin pourra vous avoir indiqué d'utiliser 20 mL pour dissoudre un sachet de Saproptérine Dipharma). Assurez-vous que la quantité de liquide utilisée correspond bien à la quantité indiquée par votre médecin. Remuez avec la petite cuillère ou un ustensile propre jusqu'à ce que la poudre se dissolve. Après dissolution de la poudre dans l'eau, la solution doit être limpide, incolore à jaune.
- Si votre médecin vous a dit de n'administrer qu'une partie de la solution, plongez l'extrémité de la seringue pour administration orale dans le godet-doseur. Tirez doucement sur le piston pour prélever la quantité indiquée par votre médecin.
- Transférez la solution en appuyant lentement sur le piston jusqu'à ce que toute la solution contenue dans la seringue pour administration orale soit transférée dans le verre ou la tasse utilisée pour l'administration (par exemple, si votre médecin vous a dit de dissoudre deux sachets de Saproptérine Dipharma 100 mg dans 40 mL d'eau ou de jus de pomme et d'administrer 30 mL à votre enfant, vous devrez utiliser la seringue pour administration orale de 20 mL deux fois pour prélever 30 mL [par exemple, 20 mL + 10 mL] de solution et transférer cette quantité dans un verre ou une tasse en vue de l'administration). Utilisez une seringue pour administration orale de 10 mL pour les volumes ≤ 10 mL ou de 20 mL pour les volumes > 10 mL.
- Si votre enfant est trop jeune pour boire dans un verre ou une tasse, vous pouvez administrer la solution à l'aide de la seringue pour administration orale. Aspirez le volume prescrit de la solution préparée dans le godet-doseur et placez l'extrémité de la seringue pour administration orale dans la bouche de votre enfant. Pointez l'extrémité de la seringue pour administration orale en direction de la joue. Appuyez lentement sur le piston, en expulsant une petite quantité à la fois, jusqu'à ce que toute la solution contenue dans la seringue pour administration orale ait été administrée
- Jetez toute solution restante. Retirez le piston du cylindre de la seringue pour administration orale. Lavez les deux parties de la seringue pour administration orale et le godet-doseur à l'eau chaude et laissez sécher à l'air libre. Une fois que la seringue pour administration orale est sèche, replacez le piston à l'intérieur du cylindre de la seringue. Rangez la seringue pour administration orale et le godet-doseur en attendant l'utilisation suivante

#### **Si vous avez pris plus de Saproptérine Dipharma que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Saproptérine Dipharma que la dose prescrite, vous pouvez présenter des effets secondaires tels que maux de tête et sensations vertigineuses. Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous avez pris plus de Saproptérine Dipharma que prescrit.

#### **Si vous oubliez de prendre Saproptérine Dipharma**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

#### **Si vous arrêtez de prendre Saproptérine Dipharma**

N'arrêtez pas de prendre Saproptérine Dipharma sans discussion préalable avec votre médecin car vos taux sanguins de phénylalanine peuvent augmenter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Quelques cas de réactions allergiques (telles qu'une éruption cutanée et des réactions graves) ont été signalés. Leur fréquence est indéterminée (elle ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Si vous présentez des rougeurs, des démangeaisons et un gonflement de certaines zones (urticaire), un écoulement nasal, un pouls rapide ou irrégulier, un gonflement de la langue et de la gorge, des éternuements, une respiration sifflante, des difficultés respiratoires sévères ou des vertiges, il est possible que vous présentiez une réaction allergique grave due au médicament. Si vous remarquez ces signes, contactez immédiatement votre médecin.

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)  
Maux de tête et écoulement nasal.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)  
Maux de gorge, congestion ou encombrement nasal, toux, diarrhée, vomissements, maux d'estomac, taux sanguins de phénylalanine trop bas, digestion difficile et nausées (voir rubrique 2 : « Avertissements et précautions »).

Effets indésirables dont la fréquence est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)  
Gastrite (inflammation de la paroi de l'estomac), œsophagite (inflammation de la paroi de l'œsophage).

#### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### 5. Comment conserver Saproptérine Dipharma ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le sachet et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### 6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### Ce que contient Saproptérine Dipharma

- La substance active est le dichlorhydrate de saproptérine.  
*Saproptérine Dipharma 100 mg:* Chaque sachet contient 100 mg de dichlorhydrate de saproptérine équivalant à 77 mg de saproptérine.  
*Saproptérine Dipharma 500 mg:* Chaque sachet contient 500 mg de dichlorhydrate de saproptérine équivalant à 384 mg de saproptérine.
- Les autres composants sont les suivants: mannitol (E421), citrate de potassium (E332), sucralose (E955), acide ascorbique (E300). Voir section 2 « Saproptérine Dipharma contient du potassium ».

#### Qu'est-ce que Saproptérine Dipharma et contenu de l'emballage extérieur

La poudre pour solution buvable est blanche à jaunâtre. La poudre est conditionnée dans des sachets contenant 100 mg ou 500 mg de dichlorhydrate de saproptérine.

Boîte de 30 sachets.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33

65549 Limburg a. d. Lahn

Allemagne

**Fabricant**

Depo-Pack S.r.l.

Via Giovanni Morandi 28

21047 Saronno (VA)

Italie

ou

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Malte

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Les dernières informations approuvées sur ce médicament « Préparation du/des sachet(s) » sont disponibles en scannant le QR code inclus sur l'emballage avec un téléphone portable. Les mêmes informations sont aussi disponibles à l'adresse URL suivante : <https://leafletsapropterin.ch/>