

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sapropterina Dipharma 100 mg compresse solubili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa solubile contiene 100 mg di sapropterina dicloridrato (sapropterini dihydrochloridum) equivalenti a 77 mg di sapropterina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa solubile.

Compressa rotonda di colore biancastro-giallognolo, di circa 10 mm x 3,65 mm, con "11" impresso su un lato e la linea d'incisione dall'altro lato.

La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sapropterina Dipharma è indicato per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in soggetti adulti e pazienti pediatrici di qualsiasi età affetti da fenilchetonuria (PKU), che hanno mostrato di rispondere a tale trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Sapropterina Dipharma è anche indicato per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in soggetti adulti e pazienti pediatrici di qualsiasi età con carenza di tetraidrobiopterina (BH4), che hanno mostrato di rispondere al trattamento (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con sapropterina dicloridrato deve iniziare ed essere condotto sotto la supervisione di un medico che abbia esperienza nel trattamento della PKU e della carenza di BH4.

Allo scopo di garantire un controllo adeguato dei livelli di fenilalanina nel sangue e del bilancio nutrizionale è necessario un controllo attivo della fenilalanina nella dieta alimentare e dell'assunzione complessiva di proteine durante il trattamento con questo medicinale.

Essendo l'HPA, sia causata da PKU che da carenza di BH4, una condizione cronica, una volta dimostrata la risposta al trattamento, l'utilizzo di Sapropterina Dipharma è inteso a lungo termine (vedere paragrafo 5.1).

Posologia

PKU

La dose iniziale di sapropterina dicloridrato in pazienti adulti o pediatrici affetti da PKU è di 10 mg per ogni kg di peso corporeo una volta al giorno. Il dosaggio viene aggiustato, di norma tra 5 e 20 mg al giorno per ogni kg di peso corporeo allo scopo di raggiungere e mantenere adeguati livelli di fenilalanina nel sangue come definiti dal medico.

Carenza di BH4

La dose iniziale di sapropterina dicloridrato in pazienti adulti e pediatrici affetti da carenza di BH4 è compresa tra 2 e 5 mg per ogni kg di peso corporeo come dose totale giornaliera. Il dosaggio può essere modificato fino a un totale di 20 mg per ogni kg di peso corporeo al giorno.

Sapropterina Dipharma è disponibile in forma di compresse da 100 mg. La dose giornaliera calcolata in base al peso corporeo deve essere arrotondata al multiplo di 100 più vicino. Ad esempio, una dose calcolata compresa tra 401 e 450 mg deve essere arrotondata per difetto a 400 mg, corrispondente a 4 compresse. Una dose calcolata compresa tra 451 mg e 499 mg deve essere arrotondata per eccesso a 500 mg corrispondente a 5 compresse.

Aggiustamento della dose

Il trattamento con sapropterina può portare a una diminuzione dei livelli di fenilalanina nel sangue al di sotto del livello terapeutico desiderato. Può essere necessaria una modifica della dose di sapropterina dicloridrato oppure dell'assunzione di fenilalanina mediante la dieta alimentare allo scopo di raggiungere e mantenere i livelli di fenilalanina nel sangue entro i limiti terapeutici desiderati.

I livelli di fenilalanina e di tirosina nel sangue devono essere verificati, in particolare nella popolazione pediatrica, da una a due settimane dopo ciascun aggiustamento della dose e successivamente sottoposti a un frequente monitoraggio sotto la supervisione del medico.

Qualora durante il trattamento con sapropterina dicloridrato si osservi un controllo inadeguato dei livelli di fenilalanina nel sangue, deve essere rivalutata l'aderenza del paziente al trattamento e alla dieta alimentare prescritti prima di prendere in considerazione un aggiustamento della dose di sapropterina.

L'interruzione del trattamento deve avvenire solo sotto la supervisione di un medico. Può essere richiesto un monitoraggio più frequente, poiché i livelli di fenilalanina nel sangue possono aumentare. Può essere necessario modificare la dieta alimentare allo scopo di mantenere i livelli di fenilalanina nel sangue entro i limiti terapeutici desiderati.

Determinazione della risposta al trattamento

È di primaria importanza iniziare il trattamento il prima possibile per evitare la comparsa di manifestazioni cliniche irreversibili quali disordini neurologici nei pazienti pediatrici nonché disturbi cognitivi e disordini psichiatrici negli adulti causati dall'aumento prolungato del livello di fenilalanina nel sangue.

La risposta a questo medicinale è determinata da una diminuzione della fenilalanina nel sangue. I livelli di fenilalanina nel sangue devono essere verificati prima di somministrare sapropterina dicloridrato e dopo una settimana di utilizzo alla dose iniziale raccomandata. Qualora si osservi una riduzione insoddisfacente del livello di fenilalanina nel sangue, la dose può essere aumentata a cadenza settimanale fino a un massimo di 20 mg/kg/die con un monitoraggio continuo, anch'esso a cadenza settimanale, dei livelli di fenilalanina nel sangue per un periodo di un mese. L'assunzione di fenilalanina attraverso la dieta alimentare deve essere mantenuta ad un livello costante durante questo periodo.

Per risposta soddisfacente si intende una riduzione ≥ 30 per cento del livello di fenilalanina nel sangue oppure in caso di conseguimento degli obiettivi terapeutici definiti per un singolo paziente dal medico relativamente al livello di fenilalanina nel sangue. I pazienti che non raggiungono questi livelli di risposta entro il periodo di prova di un mese precedentemente illustrato devono essere considerati non responsivi, questi pazienti non devono essere trattati con sapropterina dicloridrato e devono interrompere la somministrazione di sapropterina dicloridrato.

Una volta accertata la risposta al medicinale, la dose può essere aggiustata entro un limite compreso tra 5 e 20 mg/kg/ die a seconda del grado di risposta alla terapia.

Si raccomanda di verificare i livelli di fenilalanina e tirosina nel sangue una o due settimane dopo ciascuna variazione del dosaggio e di continuare anche in seguito un frequente monitoraggio sotto il controllo del medico.

I pazienti trattati con sapropterina dicloridrato devono continuare una dieta alimentare con livelli ridotti di fenilalanina e devono sottoporsi regolarmente a controlli clinici (come misurazione di livelli plasmatici di fenilalanina e tirosina, nutrienti assunti, sviluppo psicomotorio).

Popolazioni particolari

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di sapropterina dicloridrato in pazienti di età superiore a 65 anni non sono state stabilite. È necessario usare cautela nel prescrivere il medicinale a pazienti anziani.

Compromissione renale o epatica

La sicurezza e l'efficacia di sapropterina dicloridrato in pazienti con insufficienza renale o epatica non sono state stabilite. È necessario usare cautela nel prescrivere il medicinale a tali pazienti.

Popolazione pediatrica

La posologia è la stessa per adulti, bambini e adolescenti.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse di Sapropterina Dipharma devono essere assunte in corrispondenza dei pasti, per aumentarne l'assorbimento.

Per i pazienti affetti da PKU, Sapropterina Dipharma deve essere somministrato come dose singola giornaliera ogni giorno alla stessa ora, preferibilmente al mattino.

Per i pazienti affetti da carenza di BH4, dividere la dose giornaliera totale in 2 o 3 somministrazioni, distribuite nell'arco della giornata.

Il numero prescritto di compresse deve essere messo in un bicchiere o in una tazza di acqua o succo di mela e agitato fino alla dissoluzione. Possono essere necessari alcuni minuti perché le compresse si sciolgano. Le compresse possono essere schiacciate per dissolverle più velocemente. Possono essere visibili alcune piccole particelle all'interno della soluzione ma esse non influiranno sull'efficacia del medicinale. La soluzione deve essere assunta per via orale entro 15 - 20 minuti dalla sua preparazione. Le compresse solubili di Sapropterina Dipharma possono essere anche schiacciate e poi mescolate ad una piccola quantità di cibo morbido come purea di mele o budino.

La dose prescritta di Sapropterina Dipharma compresse solubili discioltae in acqua come descritto sopra, può essere somministrata attraverso una sonda per nutrizione enterale ≥ 4 Fr (dimensione del catetere in French). Per la somministrazione del medicinale seguire le istruzioni del produttore della sonda per la nutrizione. Per garantire un dosaggio adeguato, dopo la somministrazione della soluzione orale, la sonda per la nutrizione enterale deve essere risciacquata con acqua. Per ulteriori dettagli vedere il paragrafo 6.6.

Pazienti con peso corporeo superiore a 20 kg

Il numero prescritto di compresse deve essere disciolto in un bicchiere o in una tazza con 60-240 ml di acqua o succo di mela e mescolato fino alla dissoluzione.

Bambini con peso corporeo fino a 20 kg

I dispositivi di misurazione necessari per la somministrazione nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg (cioè bicchiere dosatore con tacche corrispondenti a 20, 40, 60, 80 ml; siringhe per somministrazione orale da 10 ml e 20 ml con tacche da 1 ml) non sono inclusi nella confezione di

Sapropterina Dipharma. Questi dispositivi vengono forniti ai centri pediatrici specializzati in disturbi congeniti del metabolismo, che provvederanno a distribuirli alle persone che assistono i pazienti.

A seconda della dose (in mg/kg/die), sciogliere il numero appropriato di compresse nel volume d'acqua o succo di mela riportato nelle Tabelle 1-4; il volume di soluzione da somministrare è calcolato in base alla dose giornaliera totale prescritta. Il numero prescritto di compresse per una dose da 2, 5, 10 e 20 mg/kg/die deve essere trasferito in un bicchiere graduato (con tacche appropriate corrispondenti a 20, 40, 60 e 80 ml) insieme alla quantità d'acqua o succo di mela indicata nelle Tabelle 1-4 e mescolato fino alla dissoluzione. Per dosaggi pari a 100 mg o multipli di 100 mg, le compresse solubili possono anche essere mescolate ad una piccola quantità di cibo morbido come purea di mele o budino.

Se deve essere somministrata solo una parte di questa soluzione, utilizzare una siringa per somministrazione orale per prelevare il volume di soluzione da somministrare. La soluzione può quindi essere trasferita in un altro bicchiere per la somministrazione del medicinale. Nei bambini piccoli è possibile utilizzare una siringa per somministrazione orale. Per la somministrazione di volumi ≤ 10 ml deve essere utilizzata una siringa per somministrazione orale da 10 ml e per la somministrazione di volumi > 10 ml una siringa per somministrazione orale da 20 ml.

Tabella 1: tabella per la somministrazione di 2 mg/kg al giorno nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

| Peso (kg) | Dose totale (mg/die) | Numero di compresse da sciogliere (solo per la formulazione da 100 mg) | Volume di dissoluzione (ml) | Volume di soluzione da somministrare (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 |

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle compresse entro 20 minuti.

Tabella 2: tabella per la somministrazione di 5 mg/kg al giorno nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

| Peso (kg) | Dose totale (mg/die) | Numero di compresse da sciogliere (solo per la formulazione da 100 mg) | Volume di dissoluzione (ml) | Volume di soluzione da somministrare (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 |

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle compresse entro 20 minuti.

Tabella 3: tabella per la somministrazione di 10 mg/kg al giorno nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

| Peso (kg) | Dose totale (mg/die) | Numero di compresse da sciogliere (solo per la formulazione da 100 mg) | Volume di dissoluzione (ml) | Volume di soluzione da somministrare (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 |

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle compresse entro 20 minuti.

Tabella 4: tabella per la somministrazione di 20 mg/kg al giorno nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

| Peso (kg) | Dose totale (mg/die) | Numero di compresse da sciogliere (solo per la formulazione | Volume di dissoluzione (ml) | Volume di soluzione da somministrare (ml)* |
|------------------|-----------------------------|--|------------------------------------|---|
|------------------|-----------------------------|--|------------------------------------|---|

| | | da 100 mg) | | |
|----|-----|------------|----|----|
| 2 | 40 | 1 | 20 | 8 |
| 3 | 60 | 1 | 20 | 12 |
| 4 | 80 | 1 | 20 | 16 |
| 5 | 100 | 1 | 20 | 20 |
| 6 | 120 | 2 | 40 | 24 |
| 7 | 140 | 2 | 40 | 28 |
| 8 | 160 | 2 | 40 | 32 |
| 9 | 180 | 2 | 40 | 36 |
| 10 | 200 | 2 | 40 | 40 |
| 11 | 220 | 3 | 60 | 44 |
| 12 | 240 | 3 | 60 | 48 |
| 13 | 260 | 3 | 60 | 52 |
| 14 | 280 | 3 | 60 | 56 |
| 15 | 300 | 3 | 60 | 60 |
| 16 | 320 | 4 | 80 | 64 |
| 17 | 340 | 4 | 80 | 68 |
| 18 | 360 | 4 | 80 | 72 |
| 19 | 380 | 4 | 80 | 76 |
| 20 | 400 | 4 | 80 | 80 |

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle compresse entro 20 minuti.

Per la pulizia, rimuovere lo stantuffo dal corpo della siringa per somministrazione orale. Lavare con acqua calda entrambi i componenti della siringa per somministrazione orale e il bicchiere dosatore e lasciarli asciugare all'aria. Quando la siringa per somministrazione orale è asciutta, inserire nuovamente lo stantuffo nel corpo della siringa. Conservare la siringa per somministrazione orale e il bicchiere dosatore per un successivo utilizzo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Assunzione tramite l'alimentazione

I pazienti trattati con sapropterina dicloridrato devono continuare una dieta alimentare con livelli ridotti di fenilalanina e devono sottoporsi regolarmente a controlli clinici (come il monitoraggio dei livelli plasmatici di fenilalanina e tirosina, dei nutrienti assunti e dello sviluppo psicomotorio).

Bassi livelli ematici di fenilalanina e tirosina

Disfunzioni prolungate o ricorrenti nella via metabolica della fenilalanina-tirosina-didrossi-L-fenilalanina (DOPA) possono risultare in carenze nella sintesi dei neurotrasmettitori e delle proteine corporee. L'esposizione prolungata a bassi livelli di fenilalanina e tirosina durante l'infanzia è stata associata a compromissione dello sviluppo neurologico. È necessario controllare attivamente l'introduzione di fenilalanina e delle proteine assunte con la dieta alimentare mentre si assume sapropterina dicloridrato per assicurare un controllo adeguato dei livelli plasmatici di fenilalanina e tirosina nonché del bilancio nutrizionale.

Problemi di salute

In caso di malattia si raccomanda di consultare il medico in quanto è possibile un aumento del livello di fenilalanina nel sangue.

Disturbi convulsivi

È necessario usare cautela nel prescrivere sapropterina dicloridrato a pazienti sottoposti a trattamento con levodopa. Casi di convulsioni, di peggioramento delle convulsioni e di incremento dell'eccitabilità e dell'irritabilità sono stati osservati durante la somministrazione concomitante di levodopa e sapropterina in pazienti con carenza di BH4 (vedere paragrafo 4.5).

Interruzione del trattamento

È possibile un effetto rebound, definito come un aumento dei livelli di fenilalanina nel sangue al di sopra dei livelli precedenti al trattamento, in caso di interruzione del trattamento stesso.

Contenuto in sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sebbene la somministrazione concomitante di inibitori di diidrofolato reductasi (ad esempio metotressato, trimetoprim) non sia stata oggetto di studio, detti medicinali possono interferire con il metabolismo della molecola BH4. Si raccomanda cautela nell'utilizzo di tali medicinali durante il periodo di assunzione di sapropterina dicloridrato.

La BH4 è un cofattore per l'ossido nitrico sintetasi. Si raccomanda cautela nel periodo di utilizzo combinato di sapropterina dicloridrato con tutti i medicinali che provocano vasodilatazione (inclusi quelli a somministrazione topica) operando sul metabolismo o sull'azione dell'ossido nitrico (NO) inclusi i classici donatori di NO (ad esempio trinitrato glicerico (GTN), isosorbide di nitrato (ISDN), nitroprussato sodico (SNP), molsidomin), inibitori della fosfodiesterasi tipo 5 (PDE-5) e minoxidil.

È necessario usare cautela nel prescrivere sapropterina dicloridrato a pazienti sottoposti a trattamento con levodopa. Casi di convulsioni, di peggioramento delle convulsioni e di incremento dell'eccitabilità e dell'irritabilità sono stati osservati durante la somministrazione concomitante di levodopa e sapropterina in pazienti con carenza di BH4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sapropterina dicloridrato in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale.

I dati disponibili sul rischio materno e/o embriofetale associato alla malattia, ottenuti dallo Studio di Collaborazione sulla Fenilchetonuria Materna condotto su un moderato numero di gravidanze e nati vivi (tra 300 e 1.000) in donne affette da PKU, hanno dimostrato che livelli non controllati di fenilalanina superiori a 600 µmol/L sono associati a un'incidenza molto elevata di anomalie neurologiche, cardiache e dell'accrescimento e di dismorfismi facciali.

Pertanto, i livelli di fenilalanina nel sangue materno devono essere strettamente controllati prima e durante la gravidanza. Se i livelli di fenilalanina nel sangue materno non sono strettamente controllati prima e durante la gravidanza, possono essere dannosi per la madre ed il feto. In questo gruppo di pazienti la prima scelta terapeutica è la limitazione della fenilalanina assunta mediante dieta alimentare sotto la supervisione di un medico prima e durante la gravidanza.

L'utilizzo di sapropterina dicloridrato deve essere preso in considerazione solo qualora la gestione rigorosa del regime alimentare non conduca ad un'adeguata riduzione del livello di fenilalanina nel sangue. È necessaria cautela nel prescrivere il medicinale a donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se sapropterina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Sapropterina dicloridrato non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Negli studi preclinici non sono stati osservati effetti di sapropterina sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sapropterina Dipharma non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Circa il 35% dei 579 pazienti di età pari o superiore ai 4 anni che hanno ricevuto il trattamento con sapropterina dicloridrato (da 5 a 20 mg/kg/die) in studi clinici con sapropterina ha manifestato reazioni avverse. Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono mal di testa e rinorrea.

In un altro studio clinico, il 30% circa dei 27 bambini di età inferiore ai 4 anni che hanno ricevuto il trattamento con sapropterina dicloridrato (10 o 20 mg/kg/die) ha manifestato reazioni avverse. Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono "riduzione del livello di aminoacido" (ipofenilalaninemia), vomito e rinite.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Nel corso delle sperimentazioni cliniche registrative e dell'esperienza post-marketing su sapropterina sono state identificate le seguenti reazioni avverse.

La loro frequenza è definita in base alle seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni di ipersensibilità (incluse gravi reazioni allergiche) ed eruzioni cutanee

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: ipofenilalaninemia

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: rinorrea

Comune: dolore laringofaringeo, congestione nasale, tosse

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito, dolore addominale, dispepsia, nausea

Non nota: gastrite, esofagite

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini sono stati sostanzialmente simili a quelle osservate negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti segnalati dopo l'assunzione di una dose di sapropterina dicloridrato superiore alla massima dose raccomandata di 20 mg/kg/die sono stati mal di testa e capogiro. Il trattamento del sovradosaggio deve essere sintomatico. Un accorciamento dell'intervallo QT (-8,32 msec) è stato osservato in uno studio con una singola dose sovra-terapeutica di 100 mg/kg (5 volte la dose massima raccomandata); questo aspetto deve essere tenuto in considerazione nella gestione di pazienti che presentano un accorciamento dell'intervallo QT preesistente (ad es., pazienti con sindrome del QT corto familiare).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti per l'apparato gastrointestinale e il metabolismo, prodotti vari per l'apparato gastrointestinale e il metabolismo, codice ATC: A16AX07

Meccanismo d'azione

L'iperfenilalaninemia (HPA) è diagnosticata in conseguenza di un aumento anormale dei livelli di fenilalanina nel sangue ed è generalmente causata da mutazioni autosomiche recessive nei geni che codificano per l'enzima fenilalanina idrossilasi (in caso di fenilchetonuria, PKU) o negli enzimi coinvolti nella biosintesi o nella rigenerazione (in caso di carenza di BH4) della 6R-tetraidrobiopterina (6R-BH4). La carenza di BH4 è un insieme di disordini derivanti da mutazioni o delezioni nei geni che codificano per uno dei cinque enzimi coinvolti nella biosintesi o nel riciclo di BH4. In entrambi i casi la fenilalanina non può essere efficacemente trasformata nell'amminoacido tirosina, il che provoca l'aumento del livello di fenilalanina nel sangue.

Sapropterina è una versione sintetica della molecola 6R-BH4 esistente in natura, la quale è un cofattore dell'idrossilasi per fenilalanina, tirosina e triptofano.

La finalità per cui sapropterina dicloridrato viene somministrata, nei pazienti PKU responsivi alla BH4, è aumentare l'attività della fenilalanina idrossilasi difettosa e quindi di ristabilire o aumentare il metabolismo ossidativo della fenilalanina in misura sufficiente a ridurre o mantenere il livello di fenilalanina nel sangue, prevenire o ridurre un ulteriore accumulo di fenilalanina e aumentare la tolleranza all'assunzione di fenilalanina nella dieta alimentare. Il razionale per la somministrazione di sapropterina dicloridrato in pazienti affetti da carenza di BH4 è quello di rimpiazzare i livelli deficitari di BH4, ristabilendo quindi l'attività della fenilalanina idrossilasi.

Efficacia clinica

La Fase III del programma di sviluppo clinico per sapropterina comprendeva 2 studi randomizzati controllati verso placebo effettuati su pazienti affetti da PKU. I risultati di questi studi hanno dimostrato l'efficacia di sapropterina nel ridurre i livelli di fenilalanina nel sangue e nell'aumentare la tolleranza alla fenilalanina assunta mediante la dieta alimentare.

In 88 soggetti con PKU scarsamente controllata e che possedevano al momento dello screening elevati livelli di fenilalanina nel sangue, sapropterina dicloridrato 10 mg/kg/die ha ridotto significativamente i livelli di fenilalanina nel sangue rispetto al placebo. I livelli basali di fenilalanina nel sangue erano simili per il gruppo sottoposto a trattamento con sapropterina e per il gruppo trattato con il solo placebo, con un livello medio \pm DS basale di fenilalanina nel sangue pari rispettivamente a $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ e $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. La diminuzione media \pm DS rispetto al livello basale di fenilalanina nel sangue al termine del periodo di studio di 6 settimane è risultata essere di $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ per il gruppo di pazienti trattati con sapropterina ($n=41$), a fronte di un aumento di $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ per quanto riguarda il gruppo trattato con placebo ($n=47$) ($p < 0,001$). Per i pazienti con un livello basale di fenilalanina nel sangue $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, il 41,9% (13/31) di quelli trattati con sapropterina e il 13,2% (5/38) di quelli trattati con il placebo presentavano livelli di fenilalanina nel sangue $< 600 \mu\text{mol/l}$ al termine del periodo di studio di 6 settimane ($p=0,012$).

In un altro studio controllato con placebo della durata di 10 settimane, 45 pazienti affetti da PKU con livelli di fenilalanina nel sangue controllati mediante un regime alimentare stabile a basso contenuto di fenilalanina (fenilalanina nel sangue $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ al momento dell'inserimento nello studio) sono stati randomizzati in base a una proporzione di 3:1 per essere trattati con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die ($n=33$) o mediante placebo ($n=12$). Dopo 3 settimane di trattamento con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die, i livelli di fenilalanina nel sangue erano significativamente ridotti; la diminuzione media \pm SD del livello di fenilalanina nel sangue rispetto al livello basale all'interno di questo gruppo è risultato essere di $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Dopo 3 settimane, i soggetti di entrambi i gruppi, sia quello trattato con sapropterina che quello trattato con placebo, hanno continuato ad essere sottoposti al proprio regime alimentare a basso contenuto di fenilalanina e l'assunzione di fenilalanina mediante la dieta alimentare veniva aumentata o diminuita mediante l'utilizzo di integratori standardizzati di fenilalanina con l'obiettivo di mantenere i livelli di fenilalanina nel sangue $< 360 \mu\text{mol/l}$. Si è riscontrata una significativa differenza nella tolleranza alla fenilalanina assunta mediante dieta alimentare tra il gruppo sottoposto a trattamento con sapropterina e quello trattato con placebo. L'aumento medio \pm DS della tolleranza alla fenilalanina assunta mediante dieta alimentare è risultato essere di $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/die}$ per il gruppo trattato con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die, a fronte di $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/die}$ per il gruppo trattato con placebo ($p = 0,006$). Per il gruppo sottoposto a trattamento con sapropterina la tolleranza media \pm DS totale alla fenilalanina assunta mediante dieta alimentare è risultata essere di $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/die}$ durante il periodo di trattamento con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die rispetto ai $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/die}$ riscontrati prima del trattamento.

Popolazione pediatrica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di popolazione di sapropterina nei pazienti pediatrici di età < 7 anni sono state valutate in due studi in aperto.

Il primo studio era uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato, controllato, nei bambini di età < 4 anni con una diagnosi confermata di PKU. Cinquantasei (56) pazienti pediatrici con PKU di età < 4 anni sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 10 mg/kg/die di sapropterina in associazione a una dieta povera di fenilalanina ($n=27$) oppure sola dieta povera di fenilalanina ($n=29$) per un periodo di studio di 26 settimane.

L'obiettivo era mantenere i livelli ematici di fenilalanina in un intervallo compreso tra 120 e $360 \mu\text{mol/l}$ (definito come $\geq 120, < 360 \mu\text{mol/l}$) in tutti i pazienti, tramite il monitoraggio dell'introito con la dieta nel periodo di studio di 26 settimane. Se, dopo circa 4 settimane, la tolleranza del paziente alla fenilalanina non aumentava del $> 20\%$ in confronto al basale, la dose di sapropterina era aumentata a 20 mg/kg/die in una sola volta.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che la somministrazione giornaliera di 10 o 20 mg/kg/die di sapropterina in associazione a una dieta povera di fenilalanina ha migliorato in misura statisticamente significativa la tolleranza alla fenilalanina introdotta con la dieta rispetto alla sola dieta povera di fenilalanina, mantenendo livelli ematici di fenilalanina compresi nell'intervallo target (≥ 120 , < 360 $\mu\text{mol/l}$). La tolleranza media aggiustata alla fenilalanina introdotta con la dieta nel gruppo sapropterina in associazione a una dieta povera di fenilalanina è stata di 80,6 mg/kg/die ed è risultata superiore in misura statisticamente significativa ($p < 0,001$) alla tolleranza media aggiustata alla fenilalanina nel gruppo con sola dieta povera di fenilalanina (50,1 mg/kg/die). Nel periodo di estensione della sperimentazione clinica, i pazienti hanno mantenuto la tolleranza media alla fenilalanina introdotta con la dieta durante il trattamento con sapropterina in associazione a una dieta povera di fenilalanina, dimostrando un beneficio sostenuto di oltre 3,5 anni.

Il secondo studio era uno studio multicentrico, non controllato, in aperto, il cui disegno prevedeva la valutazione della sicurezza e dell'effetto sulla conservazione della funzione neurocognitiva di sapropterina 20 mg/kg/die in associazione a una dieta povera di fenilalanina in bambini con PKU al di sotto dei 7 anni di età al momento dell'inserimento nello studio. Nella Parte 1 dello studio (4 settimane) è stata valutata la risposta dei pazienti a sapropterina; nella Parte 2 dello studio (fino a 7 anni di follow-up) è stata valutata la funzione neurocognitiva con misure appropriate per l'età ed è stata monitorata la sicurezza a lungo termine nei pazienti che hanno risposto a sapropterina. I pazienti con compromissione neurocognitiva preesistente ($\text{QI} < 80$) sono stati esclusi dallo studio. Nella Parte 1 sono stati arruolati novantatré pazienti e nella Parte 2 ne sono stati arruolati 65, 49 (75%) dei quali hanno portato a termine lo studio; per 27 (42%) pazienti erano disponibili dati relativi al QI completo (test FSIQ, Full-Scale IQ) all'anno 7.

Gli indici medi di controllo dietetico sono stati mantenuti tra 133 $\mu\text{mol/L}$ e 375 $\mu\text{mol/L}$ di fenilalanina nel sangue per tutte le fasce di età a tutti i punti temporali. Al basale, i valori medi dei punteggi Bayley-III (102, DS= 9,1, n= 27), WPPSI-III (101, DS= 11, n= 34) e WISC-IV (113, DS= 9,8, n= 4) erano compresi entro l'intervallo medio per la popolazione normale.

Tra i 62 pazienti con almeno due valutazioni FSIQ, il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% della variazione media in un periodo medio di 2 anni era di -1,6 punti, ovvero era compreso entro la variazione clinicamente attesa di ± 5 punti. Non sono state identificate ulteriori reazioni avverse con l'uso a lungo termine di sapropterina in bambini al di sotto dei 7 anni di età.

Studi limitati sono stati condotti in bambini al di sotto dei 4 anni di età affetti da carenza di BH4 usando un'altra formulazione dello stesso principio attivo (sapropterina) o una preparazione non registrata di BH4.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La sapropterina viene assorbita dopo la somministrazione per via orale della compressa disciolta e la concentrazione massima (C_{max}) nel sangue viene raggiunta tra le 3 e le 4 ore dopo l'assunzione in condizione di digiuno. Il tasso e il grado di assorbimento della sapropterina sono influenzati dal cibo. L'assorbimento della sapropterina è più elevato dopo un pasto ricco di grassi e calorie rispetto alla condizione di digiuno con una concentrazione massima media nel sangue del 40 – 85% più alta raggiunta tra le 4 e le 5 ore dopo la somministrazione.

La biodisponibilità assoluta o la biodisponibilità per gli esseri umani dopo somministrazione orale non è nota.

Distribuzione

Negli studi non-clinici la sapropterina era distribuita principalmente ai reni, alle ghiandole surrenali e al fegato come attestato dai livelli delle concentrazioni totali e ridotte della biopterina. Nei ratti, in seguito a somministrazione per via endovenosa di sapropterina a marcatura radioattiva, si è notato

come la radioattività si fosse distribuita nei feti. La secrezione di biopterina totale nel latte è stata dimostrata nei ratti in seguito a somministrazione per via endovenosa. Non è stato osservato alcun aumento nella concentrazione totale di biopterina sia nei feti che nel latte dopo la somministrazione per via orale di sapropterina dicloridrato 10 mg/kg.

Biotrasformazione

La sapropterina dicloridrato viene metabolizzata principalmente nel fegato in diidrobiopterina e biopterina. Poiché la sapropterina dicloridrato è la versione sintetica della molecola 6R-BH4 presente in natura, si può ragionevolmente prevedere che sia sottoposta al medesimo procedimento metabolico, inclusa la rigenerazione di 6R-BH4.

Eliminazione

Nei ratti la sapropterina dicloridrato in seguito a somministrazione per via endovenosa è stata eliminata principalmente nelle urine. Dopo la somministrazione orale viene eliminata principalmente nelle feci con una piccola parte escreta con le urine.

Farmacocinetica di popolazione

L'analisi farmacocinetica di popolazione di sapropterina, comprendente pazienti dalla nascita fino ai 49 anni di età, ha mostrato che il peso corporeo è l'unica covariata ad avere un effetto considerevole sulla clearance o sul volume di distribuzione.

Interazioni farmacologiche

Studi in vitro

In vitro, la sapropterina non inibisce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5, né induce CYP1A2, 2B6 o 3A4/5.

In base a uno studio *in vitro*, a dosi terapeutiche sapropterina dicloridrato può inibire la glicoproteina-P (P-gp) e la proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP) nell'intestino. È necessaria una maggiore concentrazione intestinale di sapropterina per inibire la BCRP rispetto alla P-gp, poiché nell'intestino la potenza per l'inibizione della BCRP (IC₅₀= 267 μM) è inferiore rispetto a quella della P-gp (IC₅₀= 158 μM).

Studi in vivo

Nei soggetti sani, la somministrazione di una singola dose di sapropterina alla dose terapeutica massima di 20 mg/kg non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di una singola dose di digossina (substrato P-gp) somministrata contemporaneamente. In base ai risultati degli studi *in vitro* e *in vivo*, è improbabile che la somministrazione concomitante di sapropterina aumenti l'esposizione sistemica a farmaci che sono substrati per la BCRP.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica (SNC, vie respiratorie, sistema cardiovascolare e genito-urinario) e tossicità della riproduzione.

Un'aumentata incidenza di alterazioni della morfologia microscopica renale (basofilia dei tubuli collettori) è stata osservata in ratti dopo la somministrazione cronica orale di sapropterina dicloridrato a livelli pari o lievemente superiori alla massima dose raccomandata nell'uomo.

La sapropterina si è rivelata lievemente mutagena nelle cellule batteriche ed è stato documentato un aumento delle aberrazioni cromosomiche nei polmoni e nelle cellule ovariche del criceto cinese.

Tuttavia la sapropterina non si è rivelata genotossica nei test *in vitro* con i linfociti umani e nei test del micronucleo condotti *in vivo* nei topi.

Non si è osservata alcuna attività cancerogena in uno studio sulla carcinogenicità orale nei topi a dosi fino a 250 mg/kg/die (tra 12,5 e 50 volte il dosaggio terapeutico per gli umani).

È stata osservata emesi sia in studi di sicurezza farmacologica che in studi di tossicità per dosaggio ripetuto. Si ritiene che l'emesi sia collegata al pH della soluzione contenente sapropterina.

Non si sono riscontrate chiare evidenze di attività teratogenica nei ratti e nei conigli alle dosi di circa 3 e 10 volte la dose massima raccomandata per l'uomo, basate sulla superficie corporea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Crospovidone tipo A
Copovidone K 28
Acido ascorbico (E300)
Sodio stearil fumarato
Riboflavina (E101)
Silice colloidale anidra (E551)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino con tappo a vite contenente essiccante (silice).

Ogni flacone contiene 30 o 120 compresse.
1 flacone per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Preparazione e manipolazione

Le compresse solubili di Sapropterina Dipharma devono essere messe in acqua o succo di mela e mescolate fino alla dissoluzione. Le compresse solubili possono essere anche mescolate ad una piccola quantità di cibo morbido (come purea di mele o budino). La soluzione deve essere somministrata entro 15 – 20 minuti. Per le istruzioni per l'uso vedere paragrafo 4.2.

Somministrazione tramite sonda per la nutrizione enterale

La dose prescritta di Sapropterina Dipharma compresse solubili, disciolta in acqua, può essere somministrata attraverso una sonda per nutrizione enterale ≥ 4 Fr (dimensione del catetere in French). In caso di somministrazione mediante una sonda per nutrizione enterale, è necessario che l'operatore sanitario selezioni una sonda adeguata disponibile in commercio.

Le sonde per nutrizione nasogastrica in polivinilcloruro (PVC) e poliuretano (PUR), e le sonde per nutrizione PEG in silicone sono risultate compatibili con la soluzione orale. Le dimensioni della sonda considerate appropriate per l'uso previsto e la fascia d'età, sono di 4 – 18 Fr, cioè sonde di piccole e medie dimensioni per nutrizione di pazienti pediatrici e adulti. Per la somministrazione del medicinale, seguire le istruzioni del produttore della sonda per nutrizione. Per garantire un dosaggio adeguato, dopo la somministrazione della soluzione orale, la sonda per nutrizione enterale deve essere risciacquata con acqua. Le dimensioni raccomandate della sonda per nutrizione enterale e il volume di acqua per il lavaggio sono riportati nella tabella seguente.

Tabella 5: Dimensione della sonda per nutrizione enterale e volume di lavaggio raccomandati

| Dimensione della sonda raccomandata (diametro) | Volume di lavaggio raccomandato (basato su una sonda con una lunghezza di) |
|---|---|
| 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. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16/02/2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sapropterina Dipharma 100 mg polvere per soluzione orale
Sapropterina Dipharma 500 mg polvere per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sapropterina Dipharma 100 mg polvere per soluzione orale

Ogni bustina contiene 100 mg di sapropterina dicloridrato (sapropterini dihydrochloridum) equivalenti a 77 mg di sapropterina.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni bustina contiene 0,3 mmol (11,7 mg) di potassio.

Sapropterina Dipharma 500 mg polvere per soluzione orale

Ogni bustina contiene 500 mg di sapropterina dicloridrato (sapropterini dihydrochloridum) equivalenti a 384 mg di sapropterina.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni bustina contiene 1,6 mmol (62,6 mg) di potassio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

Polvere di colore da bianco a giallognolo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sapropterina Dipharma è indicato per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in soggetti adulti e pazienti pediatrici di qualsiasi età affetti da fenilchetonuria (PKU), che hanno mostrato di rispondere a tale trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Sapropterina Dipharma è anche indicato per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in soggetti adulti e pazienti pediatrici di qualsiasi età con carenza di tetraidrobiopterina (BH4), che hanno mostrato di rispondere al trattamento (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con sapropterina dicloridrato deve iniziare ed essere condotto sotto la supervisione di un medico che abbia esperienza nel trattamento della PKU e della carenza di BH4.

Allo scopo di garantire un controllo adeguato dei livelli di fenilalanina nel sangue e del bilancio nutrizionale è necessario un controllo attivo della fenilalanina nella dieta alimentare e dell'assunzione complessiva di proteine durante il trattamento con questo medicinale.

Essendo l'HPA, sia causata da PKU che da carenza di BH4, una condizione cronica, una volta dimostrata la risposta al trattamento, l'utilizzo di Sapropterina Dipharma è inteso a lungo termine (vedere paragrafo 5.1).

Posologia

PKU

La dose iniziale di sapropterina dicloridrato in pazienti adulti o pediatrici affetti da PKU è di 10 mg per ogni kg di peso corporeo una volta al giorno. Il dosaggio viene aggiustato, di norma tra 5 e 20 mg al giorno per ogni kg di peso corporeo allo scopo di raggiungere e mantenere adeguati livelli di fenilalanina nel sangue come definiti dal medico.

Carenza di BH4

La dose iniziale di sapropterina dicloridrato in pazienti adulti e pediatrici affetti da carenza di BH4 è compresa tra 2 e 5 mg per ogni kg di peso corporeo come dose totale giornaliera. Il dosaggio può essere modificato fino a un totale di 20 mg per ogni kg di peso corporeo al giorno.

Per i pazienti con peso corporeo superiore a 20 kg, la dose giornaliera calcolata in base al peso corporeo deve essere arrotondata al multiplo di 100 mg più vicino.

Aggiustamento della dose

Il trattamento con sapropterina può portare a una diminuzione dei livelli di fenilalanina nel sangue al di sotto del livello terapeutico desiderato. Può essere necessaria una modifica della dose di sapropterina dicloridrato oppure dell'assunzione di fenilalanina mediante la dieta alimentare allo scopo di raggiungere e mantenere i livelli di fenilalanina nel sangue entro i limiti terapeutici desiderati.

I livelli di fenilalanina e di tirosina nel sangue devono essere verificati, in particolare nella popolazione pediatrica, da una a due settimane dopo ciascun aggiustamento della dose e successivamente sottoposti a un frequente monitoraggio sotto la supervisione del medico.

Qualora durante il trattamento con sapropterina dicloridrato si osservi un controllo inadeguato dei livelli di fenilalanina nel sangue, deve essere rivalutata l'aderenza del paziente al trattamento e alla dieta alimentare prescritti prima di prendere in considerazione un aggiustamento della dose di sapropterina.

L'interruzione del trattamento deve avvenire solo sotto la supervisione di un medico. Può essere richiesto un monitoraggio più frequente, poiché i livelli di fenilalanina nel sangue possono aumentare. Può essere necessario modificare la dieta alimentare allo scopo di mantenere i livelli di fenilalanina nel sangue entro i limiti terapeutici desiderati.

Determinazione della risposta al trattamento

È di primaria importanza iniziare il trattamento il prima possibile per evitare la comparsa di manifestazioni cliniche irreversibili quali disordini neurologici nei pazienti pediatrici nonché disturbi cognitivi e disordini psichiatrici negli adulti causati dall'aumento prolungato del livello di fenilalanina nel sangue.

La risposta a questo medicinale è determinata da una diminuzione della fenilalanina nel sangue. I livelli di fenilalanina nel sangue devono essere verificati prima di somministrare sapropterina dicloridrato e dopo una settimana di utilizzo alla dose iniziale raccomandata. Qualora si osservi una riduzione insoddisfacente del livello di fenilalanina nel sangue, la dose può essere aumentata a cadenza settimanale fino a un massimo di 20 mg/kg/die con un monitoraggio continuo, anch'esso a cadenza settimanale, dei livelli di fenilalanina nel sangue per un periodo di un mese. L'assunzione di fenilalanina attraverso la dieta alimentare deve essere mantenuta ad un livello costante durante questo periodo.

Per risposta soddisfacente si intende una riduzione ≥ 30 per cento del livello di fenilalanina nel sangue oppure in caso di conseguimento degli obiettivi terapeutici definiti per un singolo paziente dal medico relativamente al livello di fenilalanina nel sangue. I pazienti che non raggiungono questi livelli di risposta entro il periodo di prova di un mese precedentemente illustrato devono essere considerati non

responsivi, questi pazienti non devono essere trattati con sapropterina dicloridrato e devono interrompere la somministrazione di sapropterina dicloridrato.

Una volta accertata la risposta al medicinale, la dose può essere aggiustata entro un limite compreso tra 5 e 20 mg/kg/ die a seconda del grado di risposta alla terapia.

Si raccomanda di verificare i livelli di fenilalanina e tirosina nel sangue una o due settimane dopo ciascuna variazione del dosaggio e di continuare anche in seguito un frequente monitoraggio sotto il controllo del medico.

I pazienti trattati con sapropterina dicloridrato devono continuare una dieta alimentare con livelli ridotti di fenilalanina e devono sottoporsi regolarmente a controlli clinici (come misurazione di livelli plasmatici di fenilalanina e tirosina, nutrienti assunti, sviluppo psicomotorio).

Popolazioni particolari

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di sapropterina dicloridrato in pazienti di età superiore a 65 anni non sono state stabilite. È necessario usare cautela nel prescrivere il medicinale a pazienti anziani.

Compromissione renale o epatica

La sicurezza e l'efficacia di sapropterina dicloridrato in pazienti con insufficienza renale o epatica non sono state stabilite. È necessario usare cautela nel prescrivere il medicinale a tali pazienti.

Popolazione pediatrica

La posologia è la stessa per adulti, bambini e adolescenti.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Sapropterina Dipharma deve essere assunto in corrispondenza dei pasti, per aumentarne l'assorbimento.

Per i pazienti affetti da PKU, Sapropterina Dipharma deve essere somministrato come dose singola giornaliera ogni giorno alla stessa ora preferibilmente al mattino.

Per i pazienti affetti da carenza di BH4, dividere la dose giornaliera totale in 2 o 3 somministrazioni, distribuite nell'arco della giornata.

La soluzione deve essere consumata entro 30 minuti dalla dissoluzione iniziale. La soluzione inutilizzata deve essere smaltita dopo la somministrazione.

La dose prescritta di Sapropterina Dipharma polvere per soluzione orale disciolta in acqua, può essere somministrata attraverso una sonda per nutrizione enterale ≥ 4 Fr (dimensione del catetere in French). Per la somministrazione del medicinale seguire le istruzioni del produttore della sonda per nutrizione. Per garantire un dosaggio adeguato, dopo la somministrazione della soluzione orale, la sonda per nutrizione enterale deve essere risciacquata con acqua. Per ulteriori dettagli vedere il paragrafo 6.6.

Pazienti con peso corporeo superiore a 20 kg

Il contenuto della/e bustina/e deve essere versato in 60-240 ml di acqua o succo di mela e mescolato fino alla dissoluzione. La polvere per soluzione orale può essere anche mescolata ad una piccola quantità di cibo morbido come purea di mele o budino.

Bambini con peso corporeo fino a 20 kg (utilizzare solo bustine di polvere da 100 mg)

I dispositivi di misurazione necessari per la somministrazione nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg (cioè bicchiere dosatore con tacche corrispondenti a 20, 40, 60, 80 ml; siringhe per somministrazione orale da 10 ml e 20 ml con tacche da 1 ml) non sono inclusi nella confezione di

Sapropterina Dipharma. Questi dispositivi vengono forniti ai centri pediatrici specializzati in disturbi congeniti del metabolismo, che provvederanno a distribuirli alle persone che assistono i pazienti.

Sciogliere il contenuto del numero appropriato di bustine da 100 mg nel volume d'acqua o succo di mela riportato nelle Tabelle 1-4 in base alla dose giornaliera totale prescritta. Per dosaggi pari a 100 mg o multipli di 100 mg, la polvere per soluzione orale può essere anche mescolata ad una piccola quantità di cibo morbido come purea di mele o budino.

Se deve essere somministrata solo una parte di questa soluzione, utilizzare una siringa per somministrazione orale per prelevare il volume di soluzione da somministrare. La soluzione può quindi essere trasferita in un altro bicchiere per la somministrazione del medicinale. Nei bambini piccoli è possibile utilizzare una siringa per somministrazione orale. Per la somministrazione di volumi ≤ 10 ml deve essere utilizzata una siringa per somministrazione orale da 10 ml e per la somministrazione di volumi > 10 ml una siringa per somministrazione orale da 20 ml.

Tabella 1: tabella per la somministrazione di 2 mg/kg al giorno nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

| Peso (kg) | Dose totale (mg/die) | Numero di bustine da sciogliere (solo per la formulazione da 100 mg) | Volume di dissoluzione (ml) | Volume di soluzione da somministrare (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 |

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle bustine entro 30 minuti.

Tabella 2: tabella per la somministrazione di 5 mg/kg al giorno nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

| Peso (kg) | Dose totale (mg/die) | Numero di bustine da sciogliere (solo per la formulazione da 100 mg) | Volume di dissoluzione (ml) | Volume di soluzione da somministrare (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 |

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle bustine entro 30 minuti.

Tabella 3: tabella per la somministrazione di 10 mg/kg al giorno nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

| Peso (kg) | Dose totale (mg/die) | Numero di bustine da sciogliere (solo per la formulazione da 100 mg) | Volume di dissoluzione (ml) | Volume di soluzione da somministrare (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 |

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle bustine entro 30 minuti.

Tabella 4: tabella per la somministrazione di 20 mg/kg al giorno nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

| Peso (kg) | Dose totale (mg/die) | Numero di bustine da sciogliere (solo per la formulazione da 100 mg) | Volume di dissoluzione (ml) | Volume di soluzione da somministrare (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 |

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle bustine entro 30 minuti.

Per la pulizia, rimuovere lo stantuffo dal corpo della siringa per somministrazione orale. Lavare con acqua calda entrambi i componenti della siringa per somministrazione orale e il bicchiere dosatore e lasciarli asciugare all'aria. Quando la siringa per somministrazione orale è asciutta, inserire nuovamente lo stantuffo nel corpo della siringa. Conservare la siringa per somministrazione orale e il bicchiere dosatore per un successivo utilizzo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Assunzione tramite l'alimentazione

I pazienti trattati con sapropterina dicloridrato devono continuare una dieta alimentare con livelli ridotti di fenilalanina e devono sottoporsi regolarmente a controlli clinici (come il monitoraggio dei livelli plasmatici di fenilalanina e tirosina, dei nutrienti assunti e dello sviluppo psicomotorio).

Bassi livelli ematici di fenilalanina e tirosina

Disfunzioni prolungate o ricorrenti nella via metabolica della fenilalanina-tirosina-didrossi-L-fenilalanina (DOPA) possono risultare in carenze nella sintesi dei neurotrasmettitori e delle proteine corporee. L'esposizione prolungata a bassi livelli di fenilalanina e tirosina durante l'infanzia è stata associata a compromissione dello sviluppo neurologico. È necessario controllare attivamente l'introduzione di fenilalanina e delle proteine assunte con la dieta alimentare mentre si assume sapropterina dicloridrato per assicurare un controllo adeguato dei livelli plasmatici di fenilalanina e tirosina nonché del bilancio nutrizionale.

Problemi di salute

In caso di malattia si raccomanda di consultare il medico in quanto è possibile un aumento del livello di fenilalanina nel sangue.

Disturbi convulsivi

È necessario usare cautela nel prescrivere sapropterina dicloridrato a pazienti sottoposti a trattamento con levodopa. Casi di convulsioni, di peggioramento delle convulsioni e di incremento dell'eccitabilità

e dell'irritabilità sono stati osservati durante la somministrazione concomitante di levodopa e sapropterina in pazienti con carenza di BH4 (vedere paragrafo 4.5).

Interruzione del trattamento

È possibile un effetto rebound, definito come un aumento dei livelli di fenilalanina nel sangue al di sopra dei livelli precedenti al trattamento, in caso di interruzione del trattamento stesso.

Contenuto in potassio

Sapropterina Dipharma 100 mg polvere per soluzione orale

Questo medicinale contiene 0,3 mmol (11,7 mg) di potassio per bustina. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

Sapropterina Dipharma 500 mg polvere per soluzione orale

Questo medicinale contiene 1,6 mmol (62,6 mg) di potassio per bustina. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sebbene la somministrazione concomitante di inibitori di diidrofolato reductasi (ad esempio metotressato, trimetoprim) non sia stata oggetto di studio, detti medicinali possono interferire con il metabolismo della molecola BH4. Si raccomanda cautela nell'utilizzo di tali medicinali durante il periodo di assunzione di sapropterina dicloridrato.

La BH4 è un cofattore per l'ossido nitrico sintetasi. Si raccomanda cautela nel periodo di utilizzo combinato di sapropterina dicloridrato con tutti i medicinali che provocano vasodilatazione (inclusi quelli a somministrazione topica) operando sul metabolismo o sull'azione dell'ossido nitrico (NO) inclusi i classici donatori di NO (ad esempio trinitrato glicerico (GTN), isosorbide di nitrato (ISDN), nitroprussato sodico (SNP), molsidomin), inibitori della fosfodiesterasi tipo 5 (PDE-5) e minoxidil.

È necessario usare cautela nel prescrivere sapropterina dicloridrato a pazienti sottoposti a trattamento con levodopa. Casi di convulsioni, di peggioramento delle convulsioni e di incremento dell'eccitabilità e dell'irritabilità sono stati osservati durante la somministrazione concomitante di levodopa e sapropterina in pazienti con carenza di BH4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sapropterina dicloridrato in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale.

I dati disponibili sul rischio materno e/o embriofetale associato alla malattia, ottenuti dallo Studio di Collaborazione sulla Fenilchetonuria Materna condotto su un moderato numero di gravidanze e nati vivi (tra 300 e 1.000) in donne affette da PKU, hanno dimostrato che livelli non controllati di fenilalanina superiori a 600 µmol/l sono associati a un'incidenza molto elevata di anomalie neurologiche, cardiache e dell'accrescimento e di dismorfismi facciali.

Pertanto, i livelli di fenilalanina nel sangue materno devono essere strettamente controllati prima e durante la gravidanza. Se i livelli di fenilalanina nel sangue materno non sono strettamente controllati prima e durante la gravidanza, possono essere dannosi per la madre ed il feto. In questo gruppo di pazienti la prima scelta terapeutica è la limitazione della fenilalanina assunta mediante dieta alimentare sotto la supervisione di un medico prima e durante la gravidanza.

L'utilizzo di sapropterina dicloridrato deve essere preso in considerazione solo qualora la gestione rigorosa del regime alimentare non conduca ad un'adeguata riduzione del livello di fenilalanina nel sangue. È necessaria cautela nel prescrivere il medicinale a donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se sapropterina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Sapropterina dicloridrato non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Negli studi preclinici non sono stati osservati effetti di sapropterina sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sapropterina Dipharma non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Circa il 35% dei 579 pazienti di età pari o superiore ai 4 anni che hanno ricevuto il trattamento con sapropterina dicloridrato (da 5 a 20 mg/kg/die) in studi clinici con sapropterina ha manifestato reazioni avverse. Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono mal di testa e rinorrea.

In un altro studio clinico, il 30% circa dei 27 bambini di età inferiore ai 4 anni che hanno ricevuto il trattamento con sapropterina dicloridrato (10 o 20 mg/kg/die) ha manifestato reazioni avverse. Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono "riduzione del livello di aminoacido" (ipofenilalaninemia), vomito e rinite.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Nel corso delle sperimentazioni cliniche registrative e dell'esperienza post-marketing su sapropterina sono state identificate le seguenti reazioni avverse.

La loro frequenza è definita in base alle seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni di ipersensibilità (incluse gravi reazioni allergiche) ed eruzioni cutanee

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: ipofenilalaninemia

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: rinorrea

Comune: dolore laringofaringeo, congestione nasale, tosse

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito, dolore addominale, dispepsia, nausea

Non nota: gastrite, esofagite

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini sono stati sostanzialmente simili a quelle osservate negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti segnalati dopo l'assunzione di una dose di sapropterina dicloridrato superiore alla massima dose raccomandata di 20 mg/kg/die sono stati mal di testa e capogiro. Il trattamento del sovradosaggio deve essere sintomatico. Un accorciamento dell'intervallo QT (-8,32 msec) è stato osservato in uno studio con una singola dose sovra-terapeutica di 100 mg/kg (5 volte la dose massima raccomandata); questo aspetto deve essere tenuto in considerazione nella gestione di pazienti che presentano un accorciamento dell'intervallo QT preesistente (ad es., pazienti con sindrome del QT corto familiare).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti per l'apparato gastrointestinale e il metabolismo, prodotti vari per l'apparato gastrointestinale e il metabolismo, codice ATC: A16AX07

Meccanismo d'azione

L'iperfenilalaninemia (HPA) è diagnosticata in conseguenza di un aumento anormale dei livelli di fenilalanina nel sangue ed è generalmente causata da mutazioni autosomiche recessive nei geni che codificano per l'enzima fenilalanina idrossilasi (in caso di fenilchetonuria, PKU) o negli enzimi coinvolti nella biosintesi o nella rigenerazione (in caso di carenza di BH4) della 6R-tetraidrobiopterina (6R-BH4). La carenza di BH4 è un insieme di disordini derivanti da mutazioni o delezioni nei geni che codificano per uno dei cinque enzimi coinvolti nella biosintesi o nel riciclo di BH4. In entrambi i casi la fenilalanina non può essere efficacemente trasformata nell'amminoacido tirosina, il che provoca l'aumento del livello di fenilalanina nel sangue.

Sapropterina è una versione sintetica della molecola 6R-BH4 esistente in natura, la quale è un cofattore dell'idrossilasi per fenilalanina, tirosina e triptofano.

La finalità per cui sapropterina dicloridrato viene somministrata, nei pazienti PKU responsivi alla BH4, è aumentare l'attività della fenilalanina idrossilasi difettosa e quindi di ristabilire o aumentare il metabolismo ossidativo della fenilalanina in misura sufficiente a ridurre o mantenere il livello di fenilalanina nel sangue, prevenire o ridurre un ulteriore accumulo di fenilalanina e aumentare la tolleranza all'assunzione di fenilalanina nella dieta alimentare. Il razionale per la somministrazione di sapropterina dicloridrato in pazienti affetti da carenza di BH4 è quello di rimpiazzare i livelli deficitari di BH4, ristabilendo quindi l'attività della fenilalanina idrossilasi.

Efficacia clinica

La Fase III del programma di sviluppo clinico per sapropterina comprendeva 2 studi randomizzati controllati verso placebo effettuati su pazienti affetti da PKU. I risultati di questi studi hanno dimostrato l'efficacia di sapropterina nel ridurre i livelli di fenilalanina nel sangue e nell'aumentare la tolleranza alla fenilalanina assunta mediante la dieta alimentare.

In 88 soggetti con PKU scarsamente controllata e che possedevano al momento dello screening elevati livelli di fenilalanina nel sangue, sapropterina dicloridrato 10 mg/kg/die ha ridotto significativamente i livelli di fenilalanina nel sangue rispetto al placebo. I livelli basali di fenilalanina nel sangue erano simili per il gruppo sottoposto a trattamento con sapropterina e per il gruppo trattato con il solo placebo, con un livello medio \pm DS basale di fenilalanina nel sangue pari rispettivamente a $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ e $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. La diminuzione media \pm DS rispetto al livello basale di fenilalanina nel sangue al termine del periodo di studio di 6 settimane è risultata essere di $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ per il gruppo di pazienti trattati con sapropterina ($n=41$), a fronte di un aumento di $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ per quanto riguarda il gruppo trattato con placebo ($n=47$) ($p < 0,001$). Per i pazienti con un livello basale di fenilalanina nel sangue $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, il 41,9% (13/31) di quelli trattati con sapropterina e il 13,2% (5/38) di quelli trattati con il placebo presentavano livelli di fenilalanina nel sangue $< 600 \mu\text{mol/l}$ al termine del periodo di studio di 6 settimane ($p=0,012$).

In un altro studio controllato con placebo della durata di 10 settimane, 45 pazienti affetti da PKU con livelli di fenilalanina nel sangue controllati mediante un regime alimentare stabile a basso contenuto di fenilalanina (fenilalanina nel sangue $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ al momento dell'inserimento nello studio) sono stati randomizzati in base a una proporzione di 3:1 per essere trattati con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die ($n=33$) o mediante placebo ($n=12$). Dopo 3 settimane di trattamento con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die, i livelli di fenilalanina nel sangue erano significativamente ridotti; la diminuzione media \pm SD del livello di fenilalanina nel sangue rispetto al livello basale all'interno di questo gruppo è risultato essere di $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Dopo 3 settimane, i soggetti di entrambi i gruppi, sia quello trattato con sapropterina che quello trattato con placebo, hanno continuato ad essere sottoposti al proprio regime alimentare a basso contenuto di fenilalanina e l'assunzione di fenilalanina mediante la dieta alimentare veniva aumentata o diminuita mediante l'utilizzo di integratori standardizzati di fenilalanina con l'obiettivo di mantenere i livelli di fenilalanina nel sangue $< 360 \mu\text{mol/l}$. Si è riscontrata una significativa differenza nella tolleranza alla fenilalanina assunta mediante dieta alimentare tra il gruppo sottoposto a trattamento con sapropterina e quello trattato con placebo. L'aumento medio \pm DS della tolleranza alla fenilalanina assunta mediante dieta alimentare è risultato essere di $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/die}$ per il gruppo trattato con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die, a fronte di $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/die}$ per il gruppo trattato con placebo ($p = 0,006$). Per il gruppo sottoposto a trattamento con sapropterina la tolleranza media \pm DS totale alla fenilalanina assunta mediante dieta alimentare è risultata essere di $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/die}$ durante il periodo di trattamento con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die rispetto ai $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/die}$ riscontrati prima del trattamento.

Popolazione pediatrica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di popolazione di sapropterina nei pazienti pediatrici di età < 7 anni sono state valutate in due studi in aperto.

Il primo studio era uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato, controllato, nei bambini di età < 4 anni con una diagnosi confermata di PKU. Cinquantasei (56) pazienti pediatrici con PKU di età < 4 anni sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 10 mg/kg/die di sapropterina in associazione a una dieta povera di fenilalanina ($n=27$) oppure sola dieta povera di fenilalanina ($n=29$) per un periodo di studio di 26 settimane.

L'obiettivo era mantenere i livelli ematici di fenilalanina in un intervallo compreso tra 120 e $360 \mu\text{mol/l}$ (definito come ≥ 120 , $< 360 \mu\text{mol/l}$) in tutti i pazienti, tramite il monitoraggio dell'introito con la dieta nel periodo di studio di 26 settimane. Se, dopo circa 4 settimane, la tolleranza del paziente alla fenilalanina non aumentava del $> 20\%$ in confronto al basale, la dose di sapropterina era aumentata a 20 mg/kg/die in una sola volta.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che la somministrazione giornaliera di 10 o 20 mg/kg/die di sapropterina in associazione a una dieta povera di fenilalanina ha migliorato in misura statisticamente significativa la tolleranza alla fenilalanina introdotta con la dieta rispetto alla sola dieta povera di fenilalanina, mantenendo livelli ematici di fenilalanina compresi nell'intervallo target (≥ 120 , < 360 $\mu\text{mol/l}$). La tolleranza media aggiustata alla fenilalanina introdotta con la dieta nel gruppo sapropterina in associazione a una dieta povera di fenilalanina è stata di 80,6 mg/kg/die ed è risultata superiore in misura statisticamente significativa ($p < 0,001$) alla tolleranza media aggiustata alla fenilalanina nel gruppo con sola dieta povera di fenilalanina (50,1 mg/kg/die). Nel periodo di estensione della sperimentazione clinica, i pazienti hanno mantenuto la tolleranza media alla fenilalanina introdotta con la dieta durante il trattamento con sapropterina in associazione a una dieta povera di fenilalanina, dimostrando un beneficio sostenuto di oltre 3,5 anni.

Il secondo studio era uno studio multicentrico, non controllato, in aperto, il cui disegno prevedeva la valutazione della sicurezza e dell'effetto sulla conservazione della funzione neurocognitiva di sapropterina 20 mg/kg/die in associazione a una dieta povera di fenilalanina in bambini con PKU al di sotto dei 7 anni di età al momento dell'inserimento nello studio. Nella Parte 1 dello studio (4 settimane) è stata valutata la risposta dei pazienti a sapropterina; nella Parte 2 dello studio (fino a 7 anni di follow-up) è stata valutata la funzione neurocognitiva con misure appropriate per l'età ed è stata monitorata la sicurezza a lungo termine nei pazienti che hanno risposto a sapropterina. I pazienti con compromissione neurocognitiva preesistente ($\text{QI} < 80$) sono stati esclusi dallo studio. Nella Parte 1 sono stati arruolati novantatré pazienti e nella Parte 2 ne sono stati arruolati 65, 49 (75%) dei quali hanno portato a termine lo studio; per 27 (42%) pazienti erano disponibili dati relativi al QI completo (test FSIQ, Full-Scale IQ) all'anno 7.

Gli indici medi di controllo dietetico sono stati mantenuti tra 133 $\mu\text{mol/l}$ e 375 $\mu\text{mol/l}$ di fenilalanina nel sangue per tutte le fasce di età a tutti i punti temporali. Al basale, i valori medi dei punteggi Bayley-III (102, DS= 9,1, n= 27), WPPSI-III (101, DS= 11, n= 34) e WISC-IV (113, DS= 9,8, n= 4) erano compresi entro l'intervallo medio per la popolazione normale.

Tra i 62 pazienti con almeno due valutazioni FSIQ, il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% della variazione media in un periodo medio di 2 anni era di -1,6 punti, ovvero era compreso entro la variazione clinicamente attesa di ± 5 punti. Non sono state identificate ulteriori reazioni avverse con l'uso a lungo termine di sapropterina in bambini al di sotto dei 7 anni di età.

Studi limitati sono stati condotti in bambini al di sotto dei 4 anni di età affetti da carenza di BH4 usando un'altra formulazione dello stesso principio attivo (sapropterina) o una preparazione non registrata di BH4.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La sapropterina viene assorbita dopo la somministrazione per via orale della compressa disciolta e la concentrazione massima (C_{max}) nel sangue viene raggiunta tra le 3 e le 4 ore dopo l'assunzione in condizione di digiuno. Il tasso e il grado di assorbimento della sapropterina sono influenzati dal cibo. L'assorbimento della sapropterina è più elevato dopo un pasto ricco di grassi e calorie rispetto alla condizione di digiuno con una concentrazione massima media nel sangue del 40 – 85% più alta raggiunta tra le 4 e le 5 ore dopo la somministrazione.

La biodisponibilità assoluta o la biodisponibilità per gli esseri umani dopo somministrazione orale non è nota.

Distribuzione

Negli studi non-clinici la sapropterina era distribuita principalmente ai reni, alle ghiandole surrenali e al fegato come attestato dai livelli delle concentrazioni totali e ridotte della biopterina. Nei ratti, in seguito a somministrazione per via endovenosa di sapropterina a marcatura radioattiva, si è notato

come la radioattività si fosse distribuita nei feti. La secrezione di biopterina totale nel latte è stata dimostrata nei ratti in seguito a somministrazione per via endovenosa. Non è stato osservato alcun aumento nella concentrazione totale di biopterina sia nei feti che nel latte dopo la somministrazione per via orale di sapropterina dicloridrato 10 mg/kg.

Biotrasformazione

La sapropterina dicloridrato viene metabolizzata principalmente nel fegato in diidrobiopterina e biopterina. Poiché la sapropterina dicloridrato è la versione sintetica della molecola 6R-BH4 presente in natura, si può ragionevolmente prevedere che sia sottoposta al medesimo procedimento metabolico, inclusa la rigenerazione di 6R-BH4.

Eliminazione

Nei ratti la sapropterina dicloridrato in seguito a somministrazione per via endovenosa è stata eliminata principalmente nelle urine. Dopo la somministrazione orale viene eliminata principalmente nelle feci con una piccola parte escreta con le urine.

Farmacocinetica di popolazione

L'analisi farmacocinetica di popolazione di sapropterina, comprendente pazienti dalla nascita fino ai 49 anni di età, ha mostrato che il peso corporeo è l'unica covariata ad avere un effetto considerevole sulla clearance o sul volume di distribuzione.

Interazioni farmacologiche

Studi in vitro

In vitro, la sapropterina non inibisce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5, né induce CYP1A2, 2B6 o 3A4/5.

In base a uno studio *in vitro*, a dosi terapeutiche sapropterina dicloridrato può inibire la glicoproteina P (P-gp) e la proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP) nell'intestino. È necessaria una maggiore concentrazione intestinale di sapropterina per inibire la BCRP rispetto alla P-gp, poiché nell'intestino la potenza per l'inibizione della BCRP (IC₅₀= 267 μM) è inferiore rispetto a quella della P-gp (IC₅₀= 158 μM).

Studi in vivo

Nei soggetti sani, la somministrazione di una singola dose di sapropterina alla dose terapeutica massima di 20 mg/kg non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di una singola dose di digossina (substrato P-gp) somministrata contemporaneamente. In base ai risultati degli studi *in vitro* e *in vivo*, è improbabile che la somministrazione concomitante di sapropterina aumenti l'esposizione sistemica a farmaci che sono substrati per la BCRP.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica (SNC, vie respiratorie, sistema cardiovascolare e genito-urinario) e tossicità della riproduzione.

Un'aumentata incidenza di alterazioni della morfologia microscopica renale (basofilia dei tubuli collettori) è stata osservata in ratti dopo la somministrazione cronica orale di sapropterina dicloridrato a livelli pari o lievemente superiori alla massima dose raccomandata nell'uomo.

La sapropterina si è rivelata lievemente mutagena nelle cellule batteriche ed è stato documentato un aumento delle aberrazioni cromosomiche nei polmoni e nelle cellule ovariche del criceto cinese.

Tuttavia la sapropterina non si è rivelata genotossica nei test *in vitro* con i linfociti umani e nei test del micronucleo condotti *in vivo* nei topi.

Non si è osservata alcuna attività cancerogena in uno studio sulla carcinogenicità orale nei topi a dosi fino a 250 mg/kg/die (tra 12,5 e 50 volte il dosaggio terapeutico per gli umani).

È stata osservata emesi sia in studi di sicurezza farmacologica che in studi di tossicità per dosaggio ripetuto. Si ritiene che l'emesi sia collegata al pH della soluzione contenente sapropterina.

Non si sono riscontrate chiare evidenze di attività teratogena nei ratti e nei conigli alle dosi di circa 3 e 10 volte la dose massima raccomandata per l'uomo, basate sulla superficie corporea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Citrato di potassio (E332)
Sucralosio (E955)
Acido ascorbico (E300)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine in polietilene tereftalato, alluminio e polietilene laminato, sigillate a caldo su quattro lati. All'angolo della bustina si trova un intaglio a strappo allo scopo di facilitarne l'apertura.

Ogni scatola contiene 30 bustine.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Preparazione e manipolazione

La polvere per soluzione orale di Sapropterina Dipharma deve essere versata in acqua o succo di mela e mescolata fino alla dissoluzione. La polvere per soluzione orale può essere anche mescolata ad una piccola quantità di cibo morbido (come purea di mele o budino). Dopo aver dissolto Sapropterina Dipharma polvere per soluzione orale in acqua, la soluzione ha un aspetto limpido, da incolore a giallo. La soluzione deve essere somministrata entro 30 minuti. Per le istruzioni per l'uso vedere paragrafo 4.2.

Somministrazione tramite sonda per nutrizione enterale

La dose prescritta di Sapropterina Dipharma polvere per soluzione orale, disciolta in acqua, può essere somministrata attraverso una sonda per nutrizione enterale ≥ 4 Fr (dimensione del catetere in French). In caso di somministrazione mediante una sonda per nutrizione enterale, è necessario che l'operatore sanitario selezioni una sonda adeguata disponibile in commercio.

Le sonde per nutrizione nasogastrica in polivinilcloruro (PVC) e poliuretano (PUR), e le sonde per nutrizione PEG in silicone sono risultate compatibili con la soluzione orale. Le dimensioni della sonda considerate appropriate per l'uso previsto e la fascia d'età, sono di 4 – 18 Fr, cioè sonde di piccole e medie dimensioni per la nutrizione di pazienti pediatrici e adulti. Per la somministrazione del medicinale seguire le istruzioni del produttore della sonda per nutrizione. Per garantire un dosaggio adeguato, dopo la somministrazione della soluzione orale, la sonda per nutrizione enterale deve essere risciacquata con acqua. Le dimensioni raccomandate della sonda per nutrizione enterale e il volume di acqua per il lavaggio sono riportati nella tabella seguente.

Tabella 5: Dimensione della sonda per nutrizione enterale e volume di lavaggio raccomandati

| Dimensione della sonda raccomandata (diametro) | Volume di lavaggio raccomandato (basato su una sonda con una lunghezza di) |
|---|---|
| 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. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16/02/2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA3000
Malta

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

SCATOLA DI CARTONE ed ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sapropterina Dipharma 100 mg compresse solubili

sapropterini dihydrochloridum

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 100 mg di sapropterina dicloridrato equivalente a 77 mg di sapropterina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

compressa solubile

30 compresse solubili

120 compresse solubili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Solo sulla scatola di cartone]
Sapropterina Dipharma 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

[Solo sulla scatola di cartone]
Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

[Solo sulla scatola di cartone]
<PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DI CARTONE 100 mg polvere per soluzione orale

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sapropterina Dipharma 100 mg polvere per soluzione orale

sapropterini dihydrochloridum

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 100 mg di sapropterina dicloridrato equivalente a 77 mg di sapropterina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche potassio. **Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.**

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

polvere per soluzione orale

30 bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

Bustine monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1620/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sapropterina Dipharma 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

<PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINE 100 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sapropterina Dipharma 100 mg polvere per soluzione orale

sapropterini dihydrochloridum

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DI CARTONE 500 mg polvere per soluzione orale

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sapropterina Dipharma 500 mg polvere per soluzione orale

sapropterini dihydrochloridum

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 500 mg di sapropterina dicloridrato equivalente a 384 mg di sapropterina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche potassio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

polvere per soluzione orale

30 bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

Bustine monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1620/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sapropterina Dipharma 500 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

<PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINE 500 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sapropterina Dipharma 500 mg polvere per soluzione orale

sapropterini dihydrochloridum

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Consultare il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Sapropterina Dipharma 100 mg compresse solubili sapropterina dicloridrato (sapropterini dihydrochloridum)

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Sapropterina Dipharma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Sapropterina Dipharma
3. Come prendere Sapropterina Dipharma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sapropterina Dipharma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Sapropterina Dipharma e a cosa serve

Sapropterina Dipharma contiene il principio attivo sapropterina, che è una copia di sintesi di una sostanza presente nel nostro corpo e denominata tetraidrobiopterina (BH4). La funzione della molecola BH4 è quella di aiutare il corpo ad utilizzare un amminoacido chiamato fenilalanina per produrre un altro amminoacido chiamato tirosina.

Sapropterina Dipharma è usato per trattare l'iperfenilalaninemia (HPA) o la fenilchetonuria (PKU) in pazienti di qualsiasi età. La HPA e la PKU sono dovute a livelli eccessivamente elevati di fenilalanina nel sangue, che possono essere dannosi. Sapropterina Dipharma riduce questi livelli in alcuni pazienti che rispondono al BH4 e può aiutare ad aumentare la quantità di fenilalanina che può essere inclusa nella dieta alimentare.

Questo medicinale è inoltre usato per trattare una malattia ereditaria denominata deficienza di BH4, in pazienti di qualsiasi età, a causa della quale il nostro organismo non può produrre abbastanza BH4. A causa di livelli molto bassi di BH4 la fenilalanina non viene utilizzata in maniera appropriata e i suoi livelli aumentano determinando effetti dannosi. Sostituendo la BH4 che il nostro organismo non produce, Sapropterina Dipharma riduce gli effetti dannosi dell'eccesso di fenilalanina nel sangue ed aumenta la tolleranza alla fenilalanina nella dieta alimentare.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Sapropterina Dipharma

Non prenda Sapropterina Dipharma

- se è allergico a sapropterina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Sapropterina Dipharma, soprattutto:

- se lei ha più di 65 anni
- se lei ha problemi con i reni o il fegato

- se lei è ammalato. In caso di malattia il consulto con il medico è raccomandato in quanto i livelli di fenilalanina possono aumentare
- se lei ha predisposizione alle convulsioni

Durante il trattamento con Sapropterina Dipharma il medico le farà eseguire degli esami del sangue allo scopo di individuare i livelli di fenilalanina e di tirosina in esso presenti e potrà decidere, se necessario, di modificare il dosaggio di Sapropterina Dipharma oppure la dieta alimentare.

Deve continuare il suo trattamento dietetico come raccomandato dal medico. Non modifichi la sua dieta alimentare senza contattare il medico. Anche se prende Sapropterina Dipharma possono insorgere gravi problemi neurologici se i livelli di fenilalanina nel sangue non sono tenuti sotto controllo. Durante il trattamento con Sapropterina Dipharma, il medico deve continuare a controllare frequentemente i livelli di fenilalanina nel sangue, **per accertarsi che non siano troppo alti o troppo bassi.**

Altri medicinali e Sapropterina Dipharma

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. In particolare, deve informare il medico se usa:

- levodopa (usata per trattare la Malattia di Parkinson)
- medicinali utilizzati per il trattamento del cancro (per es. metotrexato)
- medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni batteriche (per es. trimetoprim)
- medicinali che causano dilatazione dei vasi sanguigni, (come gliceril-trinitrato (GTN), isosorbide dinitrato (ISDN), nitroprussiato sodico (SNP), molsidomina, minoxidil).

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in gravidanza, il medico le dirà come tenere adeguatamente sotto controllo il livello di fenilalanina. Se prima di una gravidanza o durante una gravidanza il livello di fenilalanina non è ben controllato, ciò può essere dannoso per lei e per il bambino. Il medico controllerà la limitazione della fenilalanina assunta mediante dieta alimentare prima e durante la gravidanza.

Se una dieta rigida non consente di ridurre in misura adeguata la quantità di fenilalanina nel sangue, il medico deciderà se deve assumere questo medicinale.

Non deve assumere questo medicinale durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si ritiene che l'uso di Sapropterina Diphama interferisca con la capacità di guidare o usare macchinari.

Sapropterina Dipharma contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Sapropterina Dipharma

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Dosaggio per PKU

La dose iniziale raccomandata di Sapropterina Dipharma in pazienti affetti da PKU è di 10 mg per ogni kg di peso corporeo. Prenda Sapropterina Dipharma una volta al giorno, in corrispondenza dei pasti per aumentarne l'assorbimento, sempre alla stessa ora e preferibilmente al mattino. Il medico può

modificarle la dose, di norma tra 5 e 20 mg al giorno per ogni kg di peso corporeo, a seconda delle sue necessità.

Dosaggio per carenza di BH4

La dose iniziale raccomandata di Sapropterina Dipharma in pazienti affetti da carenza di BH4 è compresa tra 2 e 5 mg per ogni kg di peso corporeo. Prenda Sapropterina Dipharma in corrispondenza dei pasti per aumentarne l'assorbimento. Suddivida la dose giornaliera totale in 2 o 3 somministrazioni, assunte nell'arco della giornata. Il medico può modificarle la dose fino a 20 mg al giorno per ogni kg di peso corporeo, a seconda delle sue necessità.

La tabella sottostante è un esempio di come è calcolata una dose appropriata

| Peso corporeo (kg) | Numero di compresse da 100 mg (dose per 10 mg/kg) | Numero di compresse da 100 mg (dose per 20 mg/kg) |
|---------------------------|--|--|
| 10 | 1 | 2 |
| 20 | 2 | 4 |
| 30 | 3 | 6 |
| 40 | 4 | 8 |
| 50 | 5 | 10 |

Modo di somministrazione

Per i pazienti affetti da PKU, la dose giornaliera totale deve essere assunta una volta al giorno, sempre alla stessa ora e preferibilmente al mattino.

Per i pazienti con carenza di BH4, la dose giornaliera totale è suddivisa in 2 o 3 somministrazioni nell'arco della giornata.

Usa in tutti i pazienti

Trasferire il numero prescritto di compresse in un bicchiere o in una tazza d'acqua o succo di mela, come descritto in dettaglio sotto, e mescolare fino alla dissoluzione.

Le compresse possono impiegare alcuni minuti a dissolversi. Per accelerare la dissoluzione, le compresse possono essere frantumate. Possono essere visibili alcune piccole particelle all'interno della soluzione ma esse non influiranno sull'efficacia del medicinale.

Bere il preparato disciolto di Sapropterina Dipharma in concomitanza con un pasto, entro 15 o 20 minuti dalla preparazione.

Le compresse solubili di Sapropterina Dipharma possono essere anche schiacciate e poi mescolate ad una piccola quantità di cibo morbido come purea di mele o budino.

Se necessario, Sapropterina Dipharma compresse solubili può essere somministrata attraverso una sonda per nutrizione enterale. Per informazioni dettagliate si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Usa in pazienti con peso corporeo superiore a 20 kg

Mettere le compresse in un bicchiere o in una tazza (60 – 240 ml) di acqua o succo di mela agitando fino alla dissoluzione. Le compresse solubili possono essere anche mescolate ad una piccola quantità di cibo morbido.

Usa nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

La dose dipende dal peso corporeo, che cambia quando suo figlio cresce. Il medico le comunicherà:

- il numero di compresse di Sapropterina Dipharma necessarie per una dose
- la quantità d'acqua o succo di mela necessaria per preparare una dose di Sapropterina Dipharma
- la quantità di soluzione da somministrare a suo figlio per la dose prescritta.

Suo figlio deve bere la soluzione in concomitanza con un pasto.

Dia a suo figlio la quantità di soluzione prescritta entro 15 o 20 minuti dopo la dissoluzione. Se non può dare la dose a suo figlio entro 15 o 20 minuti dalla dissoluzione delle compresse, dovrà preparare una nuova soluzione, perché la soluzione non usata non deve essere utilizzata dopo che siano trascorsi 20 minuti. Per dosaggi pari a 100 mg o multipli di 100 mg, le compresse solubili possono essere mescolate ad una piccola quantità di cibo morbido come purea di mele o budino.

Materiale necessario per preparare e dare a suo figlio la dose di Sapropterina Dipharma

- Il numero di compresse di Sapropterina Dipharma necessarie per una dose
- Un bicchiere graduato con tacche a 20, 40, 60 e 80 ml.
- Un bicchiere o una tazza
- Un cucchiaino o un utensile pulito per mescolare
- Una siringa per somministrazione orale (con tacche da 1 ml) (siringa da 10 ml per la somministrazione di volumi ≤ 10 ml o siringa da 20 ml per la somministrazione di volumi > 10 ml)

Se non possiede il bicchiere graduato per sciogliere le compresse e la siringa da 10 ml o 20 ml, li richiedi al medico.

Passaggi per la preparazione e l'assunzione della dose:

- Trasferisca il numero di compresse prescritto nel bicchiere graduato. Versi nel bicchiere graduato la quantità d'acqua o succo di mela indicata dal medico (per esempio, il medico le ha detto di usare 20 ml per sciogliere una compressa di Sapropterina Dipharma). Si assicuri che la quantità di liquido corrisponda alla quantità indicata dal medico. Mescoli con il cucchiaino o con un utensile pulito fino a sciogliere le compresse.
- Se il medico le ha detto di somministrare solo una parte della soluzione, immerga la punta della siringa per somministrazione orale nel bicchiere dosatore. Retragga lentamente lo stantuffo per prelevare la quantità indicata dal medico.
- Trasferisca la soluzione premendo lentamente sullo stantuffo fino a trasferire tutta la soluzione contenuta nella siringa per uso orale in un bicchiere o in una tazza per la somministrazione (per esempio, se il medico le ha detto di sciogliere due compresse di Sapropterina Dipharma in 40 ml d'acqua o succo di mela e di dare 30 ml a suo figlio, deve usare due volte la siringa per uso orale da 20 ml per aspirare 30 ml (per esempio 20 ml + 10 ml) di soluzione e trasferirli in un bicchiere o in una tazza per la somministrazione). Utilizzi una siringa per uso orale da 10 ml per la somministrazione di volumi ≤ 10 ml e una siringa per uso orale da 20 ml per la somministrazione di volumi > 10 ml.
- Se il suo bambino è troppo piccolo per bere da un bicchiere o da una tazza, può somministrare la soluzione con la siringa per somministrazione orale. Aspiri il volume prescritto dalla soluzione preparata nel bicchiere graduato e appoggi la punta della siringa per somministrazione orale nella bocca del suo bambino. Diriga la punta della siringa per somministrazione orale verso la guancia. Prema lentamente sullo stantuffo e somministri il quantitativo poco alla volta, fino alla totale somministrazione della soluzione contenuta nella siringa per somministrazione orale.
- Getti via qualsiasi eventuale residuo della soluzione. Rimuova lo stantuffo dal corpo della siringa per somministrazione orale. Lavi con acqua calda i due componenti della siringa per somministrazione orale e il bicchiere graduato e li lasci asciugare all'aria. Quando la siringa per somministrazione orale è asciutta, inserisca nuovamente lo stantuffo nel corpo della siringa. Conservi la siringa per somministrazione orale e il bicchiere dosatore per un uso successivo.

Se prende più Sapropterina Dipharma di quanto deve

In caso di assunzione di una dose di Sapropterina Dipharma superiore a quella prescritta si possono verificare effetti indesiderati inclusi mal di testa e capogiri. Se assume una dose di Sapropterina Dipharma superiore a quella prescritta, contatti immediatamente il medico o il farmacista.

Se dimentica di prendere Sapropterina Dipharma

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose successiva all'orario abituale.

Se interrompe il trattamento con Sapropterina Dipharma

Non interrompa l'assunzione di Sapropterina Dipharma senza prima aver consultato il medico in quanto ciò può portare ad un aumento del livello di fenilalanina nel sangue.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sono stati riportati pochi casi di reazioni allergiche (quali ad esempio eruzioni cutanee e reazioni gravi). La loro frequenza non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Se lei manifesta aree cutanee arrossate, pruriginose e in rilievo (orticaria), naso che cola, pulsazioni rapide o irregolari, gonfiore della lingua e della gola, starnuti, sibilo, gravi difficoltà respiratorie o vertigini, ciò può indicare la presenza di una grave reazione allergica al medicinale. Se osserva questi sintomi, si rivolga immediatamente al medico.

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 individuo su 10)

Mal di testa e naso che cola.

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 individuo su 10)

Mal di gola, congestione nasale o naso chiuso, tosse, diarrea, vomito, mal di stomaco, livelli di fenilalanina nel sangue troppo bassi, indigestione e nausea (vedere paragrafo 2: "Avvertenze e precauzioni").

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Gastrite (infiammazione del rivestimento interno dello stomaco), esofagite (infiammazione del rivestimento interno dell'esofago).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Sapropterina Dipharma

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo EXP.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Sapropterina Dipharma

- Il principio attivo è sapropterina dicloridrato. Ogni compressa contiene 100 mg di sapropterina dicloridrato equivalenti a 77 mg di sapropterina
- Gli altri componenti sono: mannitolo (E421), crospovidone tipo A, copovidone K 28, acido ascorbico (E300), sodio stearil fumarato, riboflavina (E101), silice colloidale anidra (E551). Vedere paragrafo 2 "Sapropterina Dipharma contiene sodio"

Descrizione dell'aspetto di Sapropterina Dipharma e contenuto della confezione

Sapropterina Dipharma 100 mg compresse solubili sono di colore biancastro-giallognolo, circa 10 mm x 3,65 mm, con "11" impresso su un lato e la linea d'incisione dall'altro lato.

La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

È disponibile in flacone con chiusura a prova di bambino con tappo a vite contenente essiccante (silice).

Confezioni da 30 o 120 compresse solubili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

o

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA3000
Malta

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Sapropterina Dipharma 100 mg polvere per soluzione orale Sapropterina Dipharma 500 mg polvere per soluzione orale

sapropterina dicloridrato (sapropterini dihydrochloridum)

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Sapropterina Dipharma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Sapropterina Dipharma
3. Come prendere Sapropterina Dipharma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sapropterina Dipharma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Sapropterina Dipharma e a cosa serve

Sapropterina Dipharma contiene il principio attivo sapropterina, che è una copia di sintesi di una sostanza presente nel nostro corpo e denominata tetraidrobiopterina (BH4). La funzione della molecola BH4 è quella di aiutare il corpo ad utilizzare un amminoacido chiamato fenilalanina per produrre un altro amminoacido chiamato tirosina.

Sapropterina Dipharma è usato per trattare l'iperfenilalaninemia (HPA) o la fenilchetonuria (PKU) in pazienti di qualsiasi età. La HPA e la PKU sono dovute a livelli eccessivamente elevati di fenilalanina nel sangue, che possono essere dannosi. Sapropterina Dipharma riduce questi livelli in alcuni pazienti che rispondono al BH4 e può aiutare ad aumentare la quantità di fenilalanina che può essere inclusa nella dieta alimentare.

Questo medicinale è inoltre usato per trattare una malattia ereditaria denominata deficienza di BH4, in pazienti di qualsiasi età, a causa della quale il nostro organismo non può produrre abbastanza BH4. A causa di livelli molto bassi di BH4 la fenilalanina non viene utilizzata in maniera appropriata e i suoi livelli aumentano determinando effetti dannosi. Sostituendo la BH4 che il nostro organismo non produce, Sapropterina Dipharma riduce gli effetti dannosi dell'eccesso di fenilalanina nel sangue ed aumenta la tolleranza alla fenilalanina nella dieta alimentare.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Sapropterina Dipharma

Non prenda Sapropterina Dipharma

- se è allergico a sapropterina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Sapropterina Dipharma, soprattutto:

- se lei ha più di 65 anni
- se lei ha problemi con i reni o il fegato
- se lei è ammalato. In caso di malattia il consulto con il medico è raccomandato in quanto i livelli di fenilalanina possono aumentare
- se lei ha predisposizione alle convulsioni

Durante il trattamento con Sapropterina Dipharma il medico le farà eseguire degli esami del sangue allo scopo di individuare i livelli di fenilalanina e di tirosina in esso presenti e potrà decidere, se necessario, di modificare il dosaggio di Sapropterina Dipharma oppure la dieta alimentare.

Deve continuare il suo trattamento dietetico come raccomandato dal medico. Non modifichi la sua dieta alimentare senza contattare il medico. Anche se prende Sapropterina Dipharma possono insorgere gravi problemi neurologici se i livelli di fenilalanina nel sangue non sono tenuti sotto controllo. Durante il trattamento con Sapropterina Dipharma, il medico deve continuare a controllare frequentemente i livelli di fenilalanina nel sangue, **per accertarsi che non siano troppo alti o troppo bassi.**

Altri medicinali e Sapropterina Dipharma

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. In particolare, deve informare il medico se usa:

- levodopa (usata per trattare la Malattia di Parkinson)
- medicinali utilizzati per il trattamento del cancro (per es. metotrexato)
- medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni batteriche (per es. trimetoprim)
- medicinali che causano dilatazione dei vasi sanguigni, (come gliceril-trinitrato (GTN), isosorbide dinitrato (ISDN), nitroprussiato sodico (SNP), molsidomin, minoxidil).

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in gravidanza, il medico le dirà come tenere adeguatamente sotto controllo il livello di fenilalanina. Se prima di una gravidanza o durante una gravidanza il livello di fenilalanina non è ben controllato, ciò può essere dannoso per lei e per il bambino. Il medico controllerà la limitazione della fenilalanina assunta mediante dieta alimentare prima e durante la gravidanza.

Se una dieta rigida non consente di ridurre in misura adeguata la quantità di fenilalanina nel sangue, il medico deciderà se deve assumere questo medicinale.

Non deve assumere questo medicinale durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si ritiene che l'uso di Sapropterina Dipharma interferisca con la capacità di guidare o usare macchinari.

Sapropterina Dipharma contiene potassio

Sapropterina Dipharma 100 mg polvere per soluzione orale

Questo medicinale contiene 0,3 mmol (11,7 mg) di potassio per bustina da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

Sapropterina Dipharma 500 mg polvere per soluzione orale

Questo medicinale contiene 1,6 mmol (62,6 mg) di potassio per bustina da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

3. Come prendere Sapropterina Dipharma

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Sapropterina Dipharma 500 mg deve essere utilizzato esclusivamente in pazienti di peso corporeo superiore a 25 kg.

Dosaggio per PKU

La dose iniziale raccomandata di Sapropterina Dipharma in pazienti affetti da PKU è di 10 mg per ogni kg di peso corporeo. Prenda Sapropterina Dipharma una volta al giorno, in corrispondenza dei pasti per aumentarne l'assorbimento, sempre alla stessa ora e preferibilmente al mattino. Il medico può modificarle la dose, di norma tra 5 e 20mg al giorno per ogni kg di peso corporeo, a seconda delle sue necessità.

Dosaggio per carenza di BH4

La dose iniziale raccomandata di Sapropterina Dipharma in pazienti affetti da carenza di BH4 è compresa tra 2 e 5 mg per ogni kg di peso corporeo. Prenda Sapropterina Dipharma in corrispondenza dei pasti per aumentarne l'assorbimento. Suddivida la dose giornaliera totale in 2 o 3 somministrazioni, assunte nell'arco della giornata. Il medico può modificarle la dose fino a 20 mg al giorno per ogni kg di peso corporeo, a seconda delle sue necessità.

La tabella sottostante è un esempio di come è calcolata una dose appropriata

| Peso corporeo (kg) | Numero di bustine da 100 mg (dose per 10 mg/kg) | Numero di bustine da 100 mg (dose per 20 mg/kg) | Numero di bustine da 500 mg (dose per 10 mg/kg) | Numero di bustine da 500 mg (dose per 20 mg/kg) |
|--------------------|---|---|---|---|
| 10 | 1 | 2 | - | - |
| 20 | 2 | 4 | - | - |
| 30 | 3 | 6 | - | - |
| 40 | 4 | 8 | - | - |
| 50 | 5 | 10 | 1 | 2 |

Modo di somministrazione

Per i pazienti affetti da PKU, la dose giornaliera totale deve essere assunta una volta al giorno, sempre alla stessa ora e preferibilmente al mattino.

Per i pazienti con carenza di BH4, la dose giornaliera totale è suddivisa in 2 o 3 somministrazioni nell'arco della giornata.

Uso in pazienti con peso corporeo superiore a 20 kg

Accertarsi di conoscere la dose di polvere di Sapropterina Dipharma prescritta dal medico.

Sapropterina Dipharma 100 mg polvere per soluzione orale

Per dosi più elevate, il medico può prescrivere anche Sapropterina Dipharma 500 mg polvere per soluzione orale.

Sapropterina Dipharma 500 mg polvere per soluzione orale

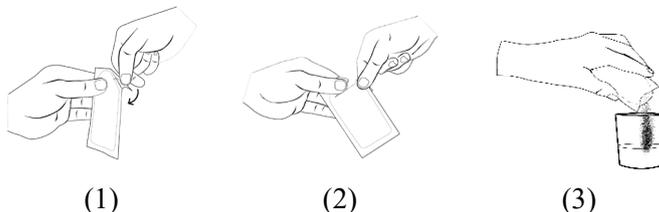
Per la dose esatta, il medico può anche prescrivere Sapropterina Dipharma 100 mg polvere per soluzione orale.

Si assicuri di sapere se deve utilizzare solo Sapropterina Dipharma da 100 mg o 500 mg polvere per soluzione orale oppure entrambi i medicinali per preparare la dose.

Aprire la/e bustina/e solo quando si è pronti per usarla/e.

Preparazione della/e bustina/e

- Aprire la/e bustina/e di Sapropterina Dipharma polvere per soluzione orale piegando (1) e strappando (2) oppure tagliando sulla linea tratteggiata nell'angolo in alto a destra della bustina.
- Svuotare (3) il contenuto della/e bustina/e in 60 – 240 ml di acqua o succo di mela. Dopo aver disciolto la polvere di Sapropterina Dipharma in acqua, la soluzione deve apparire limpida, da incolore a gialla. La polvere per soluzione orale può essere anche mescolata ad una piccola quantità di cibo morbido come purea di mele o budino.



Assunzione del medicinale

- Bere la soluzione o assumere la miscela entro 30 minuti.

Se necessario, Sapropterina Dipharma polvere per soluzione orale può essere somministrata attraverso una sonda per nutrizione enterale. Per informazioni dettagliate su come procedere si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Usa nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

Per la preparazione di Sapropterina Dipharma per bambini con peso corporeo fino a 20 kg utilizzi solo bustine da 100 mg.

La dose dipende dal peso corporeo, che cambia quando suo figlio cresce. Il medico le comunicherà:

- il numero di bustine di Sapropterina Dipharma 100 mg necessarie per una dose
- la quantità d'acqua o succo di mela necessaria per preparare una dose di Sapropterina Dipharma
- la quantità di soluzione da somministrare a suo figlio per la dose prescritta.

Suo figlio deve bere la soluzione in concomitanza con un pasto.

Dia a suo figlio la quantità di soluzione prescritta entro 30 minuti dopo la dissoluzione. Se non può dare la dose a suo figlio entro 30 minuti dalla dissoluzione della polvere, dovrà preparare una nuova soluzione, perché la soluzione non usata non deve essere utilizzata dopo che siano trascorsi 30 minuti. Per dosaggi pari a 100 mg o multipli di 100 mg, la polvere per soluzione orale può essere anche mescolata ad una piccola quantità di cibo morbido come purea di mele o budino.

Materiale necessario per preparare e dare a suo figlio la dose di Sapropterina Dipharma

- Il numero di bustine di Sapropterina Dipharma 100 mg necessarie per una dose
- Un bicchiere graduato con tacche a 20, 40, 60 e 80 ml.
- Un bicchiere o una tazza
- Un cucchiaino o un utensile pulito per mescolare
- Una siringa per somministrazione orale (con tacche da 1 ml) (siringa da 10 ml per la somministrazione di volumi ≤ 10 ml o siringa da 20 ml per la somministrazione di volumi > 10 ml)

Se non possiede il bicchiere graduato per sciogliere le bustine e la siringa da 10 ml o 20 ml, li richiedi al medico.

Passaggi per la preparazione e l'assunzione della dose:

- Trasferisca il numero di bustine di Sapropterina Dipharma 100 mg prescritto nel bicchiere graduato. Versi nel bicchiere graduato la quantità d'acqua o succo di mela indicata dal medico (per esempio, il medico le ha detto di usare 20 ml per sciogliere una bustina di Sapropterina Dipharma). Si assicuri che la quantità di liquido corrisponda alla quantità indicata dal medico.

Mescoli con il cucchiaino o con un utensile pulito fino a sciogliere la bustina. Dopo aver dissolto la polvere in acqua, la soluzione deve apparire limpida, da incolore a gialla.

- Se il medico le ha detto di somministrare solo una parte della soluzione, immerga la punta della siringa per somministrazione orale nel bicchiere dosatore. Retragga lentamente lo stantuffo per prelevare la quantità indicata dal medico.
- Trasferisca la soluzione premendo lentamente sullo stantuffo fino a trasferire tutta la soluzione contenuta nella siringa per uso orale in un bicchiere o in una tazza per la somministrazione (per esempio, se il medico le ha detto di sciogliere due bustine di Sapropterina Dipharma 100 mg in 40 ml d'acqua o succo di mela e di dare 30 ml a suo figlio, deve usare due volte la siringa per uso orale da 20 ml per aspirare 30 ml (per esempio 20 ml + 10 ml) di soluzione e trasferirli in un bicchiere o in una tazza per la somministrazione). Utilizzi una siringa per uso orale da 10 ml per la somministrazione di volumi ≤ 10 ml e una siringa per uso orale da 20 ml per la somministrazione di volumi > 10 ml.
- Se il suo bambino è troppo piccolo per bere da un bicchiere o da una tazza, può somministrare la soluzione con la siringa per somministrazione orale. Aspiri il volume prescritto dalla soluzione preparata nel bicchiere graduato e appoggi la punta della siringa per somministrazione orale nella bocca del suo bambino. Diriga la punta della siringa per somministrazione orale verso la guancia. Prema lentamente sullo stantuffo e somministri il quantitativo poco alla volta, fino alla totale somministrazione della soluzione contenuta nella siringa per somministrazione orale.
- Getti via qualsiasi eventuale residuo della soluzione. Rimuova lo stantuffo dal corpo della siringa per somministrazione orale. Lavi con acqua calda i due componenti della siringa per somministrazione orale e il bicchiere graduato e li lasci asciugare all'aria. Quando la siringa per somministrazione orale è asciutta, inserisca nuovamente lo stantuffo nel corpo della siringa. Conservi la siringa per somministrazione orale e il bicchiere dosatore per un uso successivo.

Se prende più Sapropterina Dipharma di quanto deve

In caso di assunzione di una dose di Sapropterina Dipharma superiore a quella prescritta si possono verificare effetti indesiderati inclusi mal di testa e capogiri. Se assume una dose di Sapropterina Dipharma superiore a quella prescritta, contatti immediatamente il medico o il farmacista.

Se dimentica di prendere Sapropterina Dipharma

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose successiva all'orario abituale.

Se interrompe il trattamento con Sapropterina Dipharma

Non interrompa l'assunzione di Sapropterina Dipharma senza prima aver consultato il medico in quanto ciò può portare ad un aumento del livello di fenilalanina nel sangue.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sono stati riportati pochi casi di reazioni allergiche (quali ad esempio eruzioni cutanee e reazioni gravi). La loro frequenza non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Se lei manifesta aree cutanee arrossate, pruriginose e in rilievo (orticaria), naso che cola, pulsazioni rapide o irregolari, gonfiore della lingua e della gola, starnuti, sibilo, gravi difficoltà respiratorie o vertigini, ciò può indicare la presenza di una grave reazione allergica al medicinale. Se osserva questi sintomi, si rivolga immediatamente al medico.

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 individuo su 10)

Mal di testa e naso che cola.

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 individuo su 10)

Mal di gola, congestione nasale o naso chiuso, tosse, diarrea, vomito, mal di stomaco, livelli di fenilalanina nel sangue troppo bassi, indigestione e nausea (vedere paragrafo 2: “Avvertenze e precauzioni”).

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Gastrite (infiammazione del rivestimento interno dello stomaco), esofagite (infiammazione del rivestimento interno dell’esofago).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Sapropterina Dipharma

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla bustina e sulla scatola dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Sapropterina Dipharma

- Il principio attivo è sapropterina dicloridrato.
Sapropterina Dipharma 100 mg: Ogni bustina contiene 100 mg di sapropterina dicloridrato equivalenti a 77 mg di sapropterina.
Sapropterina Dipharma 500 mg: Ogni bustina contiene 500 mg di sapropterina dicloridrato equivalenti a 384 mg di sapropterina.
- Gli altri componenti sono: mannitolo (E421), citrato di potassio (E332), sucralosio (E955) e acido ascorbico (E300). Vedere paragrafo 2 “Sapropterina Dipharma contiene potassio”.

Descrizione dell’aspetto di Sapropterina Dipharma e contenuto della confezione

La polvere per soluzione orale è di colore da bianco a giallognolo. La polvere è contenuta in bustine monodose contenenti 100 mg o 500 mg di sapropterina dicloridrato.

Confezioni da 30 bustine.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

Italia

o

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA3000
Malta

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Le ultime informazioni approvate “Preparazione della/e bustina/e”, su questo medicinale sono disponibili scansionando con uno smartphone il codice QR incluso nella confezione esterna. Le stesse informazioni sono disponibili anche al seguente URL: <https://leafletsapropterin.ch/>