

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sapropterina Dipharma 100 mg comprimidos solúveis

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido solúvel contém 100 mg de dicloridrato de sapropterina (sapropterin dihydrochloride) equivalente a 77 mg de sapropterina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido solúvel.

Comprimido redondo, e branco a esbranquiçado, aproximadamente 10 mm x 3,65 mm, com um “11” gravado num dos lados e uma ranhura no outro lado.

A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Sapropterina Dipharma é indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em adultos e doentes pediátricos de todas as idades com fenilcetonúria (PKU), que mostraram responder a este tratamento (ver secção 4.2).

Sapropterina Dipharma está também indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em adultos e doentes pediátricos de todas as idades com deficiência em tetrahydrobiopterina (BH4), que mostraram ser responsivos a este tratamento (ver secção 4.2).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com o dicloridrato de sapropterina tem de ser iniciado e supervisionado por um médico experiente no tratamento da PKU e deficiência em BH4.

Enquanto tomar este medicamento é necessário efetuar uma monitorização ativa da fenilalanina ingerida na dieta e da ingestão total de proteínas, para garantir o controlo adequado dos níveis de fenilalanina no sangue e o equilíbrio nutricional.

Como a HFA, devido a PKU ou a deficiência de BH4, é uma situação crónica, assim que seja demonstrada resposta ao tratamento, Sapropterina Dipharma destina-se à utilização a longo prazo (ver secção 5.1).

#### Posologia

##### PKU

A dose inicial de dicloridrato de sapropterina em doentes adultos e pediátricos com PKU é de 10 mg/kg de peso corporal, numa dose única diária. A dose deve ser ajustada, normalmente entre 5 e 20 mg/kg/dia, para atingir e manter os níveis adequados de fenilalanina no sangue, tal como definido pelo médico.

##### Deficiência em BH4

A dose inicial de dicloridrato de sapropterina em doentes adultos e pediátricos com deficiência de BH4 é de 2 a 5 mg/kg de peso corporal, numa dose total diária. As doses podem ser ajustadas até um total de 20 mg/kg por dia.

Sapropterina Dipharma está disponível em comprimidos de 100 mg. A dose diária, calculada com base no peso corporal, deve ser arredondada para o valor mais próximo múltiplo de 100. Por exemplo, uma dose calculada de 401 a 450 mg deve ser arredondada para 400 mg, correspondendo a 4 comprimidos. Uma dose calculada de 451 mg a 499 mg deve ser arredondada para 500 mg, correspondendo a 5 comprimidos.

#### Ajuste da dose

O tratamento com sapropterina poderá diminuir a fenilalanina no sangue para níveis inferiores ao nível terapêutico pretendido. Poderá ser necessário o ajuste da dose de dicloridrato de sapropterina ou a modificação da ingestão de fenilalanina na dieta para alcançar e manter níveis de fenilalanina no sangue dentro do intervalo terapêutico pretendido.

Os níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue devem ser analisados, em particular na população pediátrica, uma a duas semanas após cada ajuste da dose e devem ser monitorizados com frequência a partir daí, sob as instruções do médico responsável pelo tratamento.

Caso se observe um controlo inadequado dos níveis de fenilalanina no sangue durante o tratamento com dicloridrato de sapropterina, a adesão por parte do doente ao tratamento prescrito e a sua dieta devem ser analisadas antes de considerar um ajuste da dose de sapropterina.

A descontinuação do tratamento deve ser realizada apenas sob supervisão de um médico. Poderá ser necessária uma monitorização mais frequente, já que os níveis de fenilalanina no sangue poderão aumentar. Poderá ser necessária uma modificação da dieta para manter os níveis de fenilalanina no sangue dentro do intervalo terapêutico pretendido.

#### Determinação da resposta

É de primordial importância que se inicie o tratamento o mais cedo possível, de forma a evitar o aparecimento de manifestações clínicas de distúrbios neurológicos não reversíveis, em doentes pediátricos e deficiências cognitivas e distúrbios psiquiátricos em adultos, devido à elevação continuada de fenilalanina no sangue.

A resposta a este medicamento é determinada por uma diminuição da fenilalanina no sangue. Os níveis de fenilalanina no sangue devem ser avaliados antes de administrar o dicloridrato de sapropterina e após uma semana de utilização na dose inicial recomendada. Se for observada uma redução insatisfatória dos níveis de fenilalanina no sangue, a dose de dicloridrato de sapropterina pode ser aumentada, semanalmente, até um máximo de 20 mg/kg/dia, com uma monitorização semanal continuada dos níveis de fenilalanina no sangue ao longo do período de um mês. A fenilalanina na dieta alimentar deve ser mantida num nível constante durante este período.

Uma resposta satisfatória é definida como uma redução  $\geq 30\%$  nos níveis de fenilalanina no sangue ou como a obtenção dos objetivos terapêuticos de fenilalanina no sangue, definidos pelo médico para um doente individual. Os doentes que não consigam atingir este nível de resposta durante o período descrito de um mês de testes, devem ser considerados como sem resposta; estes doentes não devem receber tratamento com o dicloridrato de sapropterina e a administração do dicloridrato de sapropterina deve ser descontinuada.

Assim que tenha sido estabelecida uma resposta ao medicamento, a dose pode ser ajustada dentro do intervalo de 5 a 20 mg/kg/dia, de acordo com a resposta à terapêutica.

Recomenda-se que os níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue sejam determinados uma ou duas semanas após cada ajuste posológico e monitorizado com frequência posteriormente sob a orientação do médico assistente.

Os doentes em tratamento com o dicloridrato de sapropterina têm de manter uma dieta restrita em fenilalanina e serem regularmente submetidos a uma avaliação clínica (como a monitorização dos níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue, aporte nutricional e desenvolvimento psíquico-motor).

### População especial

#### *Idosos*

A segurança e eficácia do dicloridrato de sapropterina em doentes com mais de 65 anos não foram estabelecidas. A prescrição em doentes idosos tem de ser realizada com cautela.

#### *Compromisso renal ou hepático*

A segurança e eficácia do dicloridrato de sapropterina em doentes com insuficiência renal ou hepática não foram estabelecidas. A prescrição nestes doentes tem de ser realizada com cautela.

#### *População pediátrica*

A posologia é a mesma em adultos, crianças e adolescentes.

### Modo de administração

Via oral, após dissolução.

Os comprimidos Sapropterina Dipharma devem ser administrados com uma refeição, para aumentar a absorção.

Para doentes com PKU, Sapropterina Dipharma deve ser administrado numa dose única diária, à mesma hora, preferencialmente de manhã.

Para doentes com deficiência de BH4, dividir a dose diária total em 2 ou 3 administrações, distribuídas durante o dia.

O número prescrito de comprimidos deve ser colocado num copo ou chávena com água e agitados até dissolução. Pode demorar alguns minutos até que os comprimidos se dissolvam. Os comprimidos podem ser triturados para dissolução mais rápida. A solução poderá conter pequenas partículas visíveis, as quais não afetam a eficácia do medicamento. A solução deverá ser bebida entre 15 a 20 minutos, após a sua preparação.

#### Doentes com mais de 20 kg de peso corporal

O número prescrito de comprimidos deve ser colocado num copo ou chávena com 120 a 240 ml de água e agitados até dissolução.

#### Crianças com um peso corporal até 20 kg

Os dispositivos de medição necessários para a administração em crianças com um peso corporal até 20 kg (isto é, um copo-medida com graduações de 20, 40, 60, 80 ml; seringas para uso oral de 10 ml e 20 ml com graduações em divisões de 1 ml) não estão incluídos na embalagem de Sapropterina Dipharma. Estes dispositivos são fornecidos aos centros pediátricos especializados de erros inatos do metabolismo para serem dados aos prestadores de cuidados dos doentes.

Dependendo da dose (em mg/kg/dia), o número apropriado de comprimidos deve ser dissolvido num volume adequado de água conforme indicado nas Tabelas 1-4, sendo que o volume da solução a ser administrado é calculado de acordo com a dose diária total prescrita. O número prescrito de comprimidos para doses de 2, 5, 10 e 20 mg/kg/dia deve ser colocado num copo-medida de medicamento (que apresenta as marcações de graduação apropriadas de 20, 40, 60 e 80 ml) com a quantidade adequada de água conforme indicado nas Tabelas 1-4 e misturado até estar dissolvido.

Se apenas uma porção desta solução tiver de ser administrada, deverá utilizar-se uma seringa para uso oral para retirar o volume de solução a ser administrado. A solução poderá então ser transferida para outro copo para administração do medicamento. No caso de bebés pequenos, pode ser utilizada uma

seringa para uso oral. Deverá utilizar-se uma seringa para uso oral de 10 ml para a administração de volumes de 10 ml e uma seringa para uso oral de 20 ml para a administração de volumes de >10 ml.

**Tabela 1: Tabela da posologia para crianças com um peso até 20 kg para a dose de 2 mg/kg por dia**

<b>Peso (kg)</b>	<b>Dose total (mg/dia)</b>	<b>Número de comprimidos a serem dissolvidos (apenas dosagem de 100 mg)</b>	<b>Volume de dissolução (ml)</b>	<b>Volume de solução a ser administrado (ml)*</b>
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

Reflete o volume de uma dose diária total.

Elimine a solução não usada no espaço de 20 minutos no caso dos comprimidos.

**Tabela 2: Tabela da posologia para crianças com um peso até 20 kg para a dose de 5 mg/kg por dia**

<b>Peso (kg)</b>	<b>Dose total (mg/dia)</b>	<b>Número de comprimidos a serem dissolvidos (apenas dosagem de 100 mg)</b>	<b>Volume de dissolução (ml)</b>	<b>Volume de solução a ser administrado (ml)*</b>
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

Reflete o volume de uma dose diária total.

Elimine a solução não usada no espaço de 20 minutos no caso dos comprimidos.

**Tabela 3: Tabela da posologia para crianças com um peso até 20 kg para a dose de 10 mg/kg por dia**

Peso (kg)	Dose total (mg/dia)	Número de comprimidos a serem dissolvidos (apenas dosagem de 100 mg)	Volume de dissolução (ml)	Volume de solução a ser administrado (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

Reflete o volume de uma dose diária total.

Elimine a solução não usada no espaço de 20 minutos no caso dos comprimidos.

**Tabela 4: Tabela da posologia para crianças com um peso até 20 kg para a dose de 20 mg/kg por dia**

Peso (kg)	Dose total (mg/dia)	Número de comprimidos a serem dissolvidos (apenas dosagem de 100 mg)	Volume de dissolução (ml)	Volume de solução a ser administrado (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

Reflete o volume de uma dose diária total.

Elimine a solução não usada no espaço de 20 minutos no caso dos comprimidos.

Para a limpeza, o êmbolo deve ser removido do corpo da seringa para uso oral. Ambas as partes da seringa para uso oral e o copo-medida devem ser lavados com água morna e secos ao ar. Quando a seringa para uso oral estiver seca, o êmbolo deverá ser novamente colocado no corpo da seringa. A seringa para uso oral e o copo-medida devem ser guardados para a utilização seguinte.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Consumo dietético

Os doentes em tratamento com o dicloridrato de sapropterina têm de manter uma dieta restrita em fenilalanina e serem regularmente submetidos a uma avaliação clínica (como a monitorização dos níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue, aporte nutricional e desenvolvimento psíquico-motor).

#### Níveis sanguíneos baixos de fenilalanina e tirosina

A deficiência na via metabólica de fenilalanina-tirosina-dihidroxi-L-fenilalanina (DOPA) de forma sustentada ou recorrente, pode resultar numa síntese deficiente das proteínas corporais e dos neurotransmissores. A exposição prolongada a baixos níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue, durante a infância, tem sido associada a um desenvolvimento neurológico insuficiente. Enquanto tomar o dicloridrato de sapropterina é necessária a monitorização ativa da fenilalanina ingerida na dieta e da ingestão total de proteínas para garantir o controlo adequado dos níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue e o equilíbrio nutricional.

#### Alterações da saúde

Recomenda-se a supervisão de um médico ao longo da doença, uma vez que os níveis de fenilalanina no sangue podem aumentar.

#### Doenças convulsivas

Devem tomar-se precauções ao prescrever dicloridrato de sapropterina a doentes submetidos a tratamento com levodopa. Observaram-se casos de convulsões, exacerbação de convulsões, aumento da excitabilidade e irritabilidade durante a coadministração de levodopa e sapropterina em doentes com deficiência em BH4 (ver secção 4.5).

#### Descontinuação do tratamento

Ao interromper o tratamento pode ocorrer um fenómeno de *rebound*, definido como um aumento nos níveis de fenilalanina no sangue superior aos níveis anteriores ao tratamento.

#### Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Apesar de não ter sido estudada a administração concomitante de inibidores da dihidrofolato reductase (p.ex. metotrexato, trimetoprim), tais medicamentos podem interferir com o metabolismo da BH4. Recomenda-se precaução ao utilizar estes medicamentos durante o tratamento com o dicloridrato de sapropterina.

A BH4 é um cofator para o óxido nítrico sintetase. Recomenda-se precaução durante a utilização concomitante do dicloridrato de sapropterina com todos os medicamentos que provocam vasodilatação, incluindo os que são administrados por via tópica, pois afetam o metabolismo ou a ação do óxido nítrico (NO), incluindo dadores de NO clássicos (p. Ex. Nitroglicerina (GTN), dinitrato de isossorbida (ISDN), nitroprussiato de sódio (SNP), molsidomina), inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5) e minoxidil.

Devem tomar-se precauções ao prescrever dicloridrato de sapropterina a doentes submetidos a tratamento com levodopa. Foram notificados casos de convulsões, exacerbação de convulsões, aumento da excitabilidade e irritabilidade durante a coadministração da levodopa e sapropterina em doentes com deficiência da BH4.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização do dicloridrato de sapropterina em mulheres grávidas, é limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal.

Os dados disponíveis sobre o risco materno e/ou embriofetal associado à doença com base no Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (Estudo de Colaboração da Fenilcetonúria Materna) numa quantidade moderada de gravidezes e nascidos vivos (entre 300 e 1000) em mulheres afetadas por PKU, demonstraram que os níveis não controlados de fenilalanina acima de 600 µmol/l estão associados a uma incidência muito alta de anomalias neurológicas, cardíacas e do crescimento e a dismorfismo facial.

Os níveis sanguíneos de fenilalanina da mãe têm de, por conseguinte, ser rigorosamente controlados antes e durante a gravidez. Se os níveis de fenilalanina da mãe não forem rigorosamente controlados antes e durante a gravidez, este facto pode ser prejudicial para a mãe e para o feto. A restrição da ingestão de fenilalanina na dieta alimentar, supervisionada por um médico, antes e ao longo da gravidez é a primeira opção de tratamento neste grupo de doentes.

A utilização de dicloridrato de sapropterina só deve ser considerada se um controlo rigoroso da dieta alimentar não reduzir adequadamente os níveis de fenilalanina no sangue. É necessária precaução ao prescrever o medicamento a mulheres grávidas.

##### Amamentação

Desconhece-se se a sapropterina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. O dicloridrato de sapropterina não deve ser utilizado durante a amamentação.

##### Fertilidade

Em estudos pré-clínicos não se observaram efeitos da sapropterina sobre a fertilidade masculina e feminina.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Sapropterina Dipharma sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Aproximadamente 35% dos 579 doentes com 4 anos e mais de idade que receberam tratamento com dicloridrato de sapropterina (5 a 20 mg/kg/dia), em ensaios clínicos realizados para a sapropterina, sentiram reações adversas. As reações adversas mais frequentemente notificadas são cefaleias e rinorreia.

Num ensaio clínico adicional, aproximadamente 30% das 27 crianças com menos de 4 anos de idade que foram tratadas com dicloridrato de sapropterina (10 ou 20 mg/kg/dia) tiveram reações adversas. As reações adversas mais frequentemente notificadas são “diminuição do nível do aminoácido” (hipofenilalaninemia), vômitos e rinite.

##### Lista tabelada de reações adversas

Nos ensaios clínicos principais e na experiência pós-comercialização para a sapropterina, foram identificadas as seguintes reações adversas.

As definições seguintes aplicam-se à terminologia de frequência utilizada a seguir: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

##### Doenças do sistema imunitário

Desconhecido: Reações de hipersensibilidade (incluindo reações alérgicas graves) e erupção cutânea

##### Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: Hipofenilalaninemia

##### Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias

##### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito frequentes: Rinorreia

Frequentes: Dor faringolaríngea, congestão nasal, tosse

##### Doenças gastrointestinais

Frequentes: Diarreia, vômitos, dor abdominal, dispepsia, náuseas

Desconhecido: Gastrite, esofagite

##### População pediátrica

A frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças foram praticamente idênticas às observadas nos adultos.

##### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Foram notificadas cefaleias e tonturas após a administração de dicloridrato de sapropterina superior à dose máxima recomendada de 20 mg/kg/dia. O tratamento da sobredosagem deve ser direcionado para os sintomas. Foi observada uma redução do intervalo QT (-8,32 msec) num estudo com uma dose única supra-terapêutica de 100 mg/kg (5 vezes a dose máxima recomendada); isto deve ser levado em consideração na administração dos pacientes que têm um intervalo de QT curto pré-existente (por exemplo: pacientes com a síndrome do QT curto familiar).

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do aparelho digestivo e do metabolismo, outros produtos do aparelho digestivo e do metabolismo, código ATC: A16AX07

#### Mecanismo de ação

A hiperfenilalaninemia (HFA) é diagnosticada como uma elevação anormal dos níveis de fenilalanina no sangue e é geralmente provocada por mutações autossômicas recessivas dos genes que codificam para a enzima fenilalanina hidroxilase (no caso da fenilcetonúria, PKU) ou para as enzimas envolvidas na biossíntese da 6R-tetrahidrobiopterina (6R-BH4) ou na sua regeneração (no caso da deficiência em BH4). A deficiência em BH4 é um grupo de doenças que surgem de mutações ou deleções nos genes que codificam para uma das cinco enzimas envolvidas na biossíntese ou reciclagem da BH4. Em ambos os casos, a fenilalanina não pode ser eficazmente transformada no aminoácido tirosina, originando um aumento dos níveis de fenilalanina no sangue.

A sapropterina é uma forma sintética do composto que ocorre naturalmente, a 6R-BH4, o qual é um cofator das hidroxilases para a fenilalanina, tirosina e triptofano.

O objetivo para a administração de dicloridrato de sapropterina em doentes com PKU que respondem à BH4 é aumentar a atividade da fenilalanina hidroxilase não funcional e conseqüentemente aumentar ou restaurar o metabolismo oxidativo da fenilalanina o suficiente para reduzir ou manter os níveis sanguíneos de fenilalanina, prevenir ou reduzir a acumulação posterior de fenilalanina e aumentar a tolerância à ingestão de fenilalanina na dieta alimentar. O racional para a administração de dicloridrato de sapropterina em doentes com deficiência em BH4 é repor os níveis insuficientes de BH4 e conseqüente restaurar da atividade da fenilalanina hidroxilase.

#### Eficácia clínica

O programa de desenvolvimento clínico de fase III para a sapropterina incluiu 2 estudos aleatorizados, controlados com placebo em doentes com PKU. Os resultados destes estudos demonstraram a eficácia da sapropterina na diminuição dos níveis de fenilalanina no sangue e no aumento da tolerância à fenilalanina na dieta alimentar.

Em 88 indivíduos com PKU fracamente controlada, que apresentavam níveis sanguíneos elevados de fenilalanina no rastreio, a administração de dicloridrato de sapropterina a 10 mg/kg/dia reduziu significativamente os níveis sanguíneos de fenilalanina em comparação com o placebo. Os níveis sanguíneos iniciais de fenilalanina para o grupo de tratamento com sapropterina e para o grupo placebo foram semelhantes, com uma média  $\pm$  DP dos níveis sanguíneos iniciais de fenilalanina de  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$  e  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$ , respetivamente. A média  $\pm$  DP da diminuição a partir da linha de base nos níveis sanguíneos de fenilalanina no final do período de estudo de 6 semanas foi de  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$  para o grupo de tratamento com dicloridrato de sapropterina (n=41) comparativamente

com um aumento de  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$  para o grupo placebo ( $n=47$ ) ( $p < 0,001$ ). Para os doentes com valores sanguíneos iniciais de fenilalanina  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ , 41,9% (13/31) dos doentes tratados com dicloridrato de sapropterina e 13,2% (5/38) dos doentes tratados com placebo apresentavam valores sanguíneos de fenilalanina  $< 600 \mu\text{mol/l}$  no final do período de estudo de 6 semanas ( $p=0,012$ ).

Num estudo separado de 10 semanas, controlado por placebo, 45 doentes com PKU com os níveis sanguíneos de fenilalanina controlados por uma dieta estável restritiva em fenilalanina (fenilalanina no sangue  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$  aquando do recrutamento) foram aleatorizados na proporção de 3:1 para o grupo em tratamento com dicloridrato de sapropterina a 20 mg/kg/dia ( $n=33$ ) ou para o grupo placebo ( $n=12$ ). Após 3 semanas de tratamento com dicloridrato de sapropterina a 20 mg/kg/dia, os níveis sanguíneos de fenilalanina foram significativamente reduzidos; a média  $\pm$  DP da diminuição no nível sanguíneo de fenilalanina, a partir da linha basal, neste grupo foi de  $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). Após 3 semanas, os indivíduos de ambos os grupos de tratamento com sapropterina e com placebo continuaram com as suas dietas restritivas em fenilalanina e a ingestão de fenilalanina na dieta alimentar foi aumentada ou diminuída utilizando suplementos padrão de fenilalanina com o objetivo de manter os níveis sanguíneos de fenilalanina  $< 360 \mu\text{mol/l}$ . Foi observada uma diferença significativa na tolerância à fenilalanina ingerida na dieta no grupo de tratamento com sapropterina comparativamente com o grupo placebo. A média  $\pm$  DP do aumento da tolerância à fenilalanina ingerida na dieta foi de  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/dia}$  para o grupo tratado com dicloridrato de sapropterina a 20 mg/kg/dia, comparativamente com  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/dia}$  para o grupo placebo ( $p=0,006$ ). Para o grupo de tratamento com sapropterina, a média  $\pm$  DP da tolerância total à fenilalanina ingerida na dieta foi de  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/dia}$  durante o tratamento com dicloridrato de sapropterina a 20 mg/kg/dia em comparação com  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/dia}$  antes do tratamento.

### População pediátrica

A segurança, eficácia e farmacocinética populacional de sapropterina em doentes pediátricos com menos de 7 anos de idade foram estudadas em dois estudos abertos.

O primeiro estudo foi um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado, controlado, em crianças com menos de 4 anos de idade com um diagnóstico confirmado de PKU. 56 doentes pediátricos com menos de 4 anos de idade com PKU foram aleatorizados na proporção de 1:1 para receberem 10 mg/kg/dia de sapropterina em associação com uma dieta restritiva em fenilalanina ( $n=27$ ), ou apenas uma dieta restritiva em fenilalanina ( $n=29$ ) durante um período de estudo de 26 semanas.

Tencionava-se que todos os doentes mantivessem os níveis de fenilalanina no sangue num intervalo de 120-360  $\mu\text{mol/l}$  (definido como  $\geq 120$  a  $< 360 \mu\text{mol/l}$ ) mediante uma ingestão dietética monitorizada durante o período de estudo de 26 semanas. Se, após aproximadamente 4 semanas, a tolerância à fenilalanina de um doente não aumentasse em  $>20\%$  versus o valor inicial, a dose de sapropterina era aumentada numa única etapa para 20 mg/kg/dia.

Os resultados deste estudo demonstraram que a posologia diária com 10 ou 20 mg/kg/dia de sapropterina em associação com uma dieta restritiva em fenilalanina conduziu a melhorias estatisticamente significativas no que respeita à tolerância à fenilalanina ingerida na dieta em comparação com a restrição isolada de fenilalanina na dieta, mantendo ao mesmo tempo os níveis de fenilalanina no sangue dentro do intervalo desejado ( $\geq 120$  a  $< 360 \mu\text{mol/l}$ ). A tolerância média ajustada à fenilalanina ingerida na dieta no grupo de sapropterina em associação com a dieta restritiva em fenilalanina foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ), apresentando o valor de 80,6 mg/kg/dia, tendo sido superior à tolerância média ajustada à fenilalanina ingerida na dieta no grupo alocado apenas à dieta restritiva em fenilalanina (50,1 mg/kg/dia). Durante o período de extensão do ensaio clínico, os doentes mantiveram a tolerância à fenilalanina ingerida enquanto submetidos ao tratamento com sapropterina em associação com uma dieta restritiva em fenilalanina, demonstrando benefícios sustentados ao longo de 3 anos e meio.

O segundo estudo foi um estudo multicêntrico, não controlado, aberto, concebido para avaliar a segurança e o efeito na preservação da função neurocognitiva de sapropterina 20 mg/kg/dia em combinação com uma dieta restritiva em fenilalanina em crianças com PKU e menos de 7 anos de idade à data de início da participação no estudo. A 1.ª Parte do estudo (4 semanas) avaliou a resposta

dos doentes à sapropterina; a 2.<sup>a</sup> Parte do estudo (até 7 anos de seguimento) avaliou a função neurocognitiva através de medidas adequadas à idade e monitorizou a segurança a longo prazo em doentes que responderam à sapropterina. Os doentes com deficiências neurocognitivas pré-existentes (QI <80) foram excluídos do estudo. Foram inscritos 93 doentes na 1.<sup>a</sup> Parte e 65 doentes na 2.<sup>a</sup> Parte, dos quais 49 (75%) concluíram o estudo e 27 (42%) proporcionaram dados da Escala de Quociente de Inteligência Total (FSIQ) no ano 7.

Os índices médios de controlo dietético mantiveram-se entre 133 µmol/l e 375 µmol/l de fenilalanina no sangue para todas as faixas etárias, em todos os momentos de medição. No início do estudo, as pontuações médias da escala Bayley-III (102, DP=9,1, n=27), da escala WPPSI-III (101, DP=11, n=34) e da escala WISC-IV (113, DP=9,8, n=4) estavam dentro do intervalo médio para a população normativa.

Entre 62 doentes com um mínimo de duas avaliações FSIQ, o limite inferior do intervalo de confiança a 95% da alteração média ao longo de um período médio de 2 anos foi de -1,6 pontos, dentro da variação clinicamente esperada de ±5 pontos. Não foi identificada nenhuma reação adversa adicional na utilização prolongada da sapropterina em crianças com menos de 7 anos.

Um número restrito de estudos foi realizado em doentes com idade inferior a 4 anos com deficiência em BH4, utilizando outra formulação da mesma substância ativa (sapropterina) ou uma preparação não registada de BH4.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A sapropterina é absorvida após administração oral do comprimido dissolvido, e a concentração máxima no sangue (C<sub>max</sub>) é atingida 3 a 4 horas após a toma em jejum. A taxa e a extensão da absorção da sapropterina são influenciadas pela presença de alimentos. A absorção da sapropterina é maior após uma refeição rica em lípidos e calorias em comparação com o estado de jejum, resultando, em média, num aumento de 40 – 85% nas concentrações máximas no sangue atingidas 4 a 5 horas após a administração.

Não são conhecidas no homem a biodisponibilidade absoluta ou a biodisponibilidade, após administração oral.

### Distribuição

Em estudos não clínicos, a sapropterina foi principalmente distribuída para os rins, glândulas suprarrenais e fígado, como avaliado pelos níveis de concentração de biopterina total e reduzida. Em ratos, após administração intravenosa de sapropterina marcada radioativamente, verificou-se que a radioatividade estava distribuída nos fetos. A excreção da biopterina total no leite foi demonstrada em ratos por via intravenosa. Após administração oral de 10 mg/kg de dicloridrato de sapropterina, não foi observado um aumento nas concentrações de biopterina total quer nos fetos quer no leite de ratos.

### Biotransformação

O dicloridrato de sapropterina é primariamente metabolizado no fígado em dihidrobiopterina e em biopterina. Uma vez que o dicloridrato de sapropterina é uma versão sintética do composto natural 6R-BH4, parece ser razoável prever que seja submetido ao mesmo metabolismo, incluindo a regeneração de 6R-BH4.

### Eliminação

Após administração intravenosa nos ratos, o dicloridrato de sapropterina é principalmente excretado na urina. Após administração oral, é principalmente eliminado nas fezes enquanto uma pequena proporção é excretada na urina.

## Farmacocinética populacional

A análise da farmacocinética populacional da sopropterina, que incluiu doentes desde o nascimento até aos 49 anos de idade, indicou que o peso corporal é a única covariável que afeta significativamente a depuração ou o volume de distribuição.

## Interações medicamentosas

### Estudos *in vitro*

*In vitro*, a sopropterina não inibe o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 / 5, nem induz o CYP1A2, 2B6 ou 3A4 / 5.

Com base num estudo *in vitro*, existe potencial de o dicloridrato de sopropterina inibir a p-glicoproteína (P-gp) e a proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) no intestino, em doses terapêuticas. A inibição da BCRP requer uma maior concentração intestinal da sopropterina, em comparação com a P-gp, uma vez que a potência inibitória no intestino para a BCRP (IC<sub>50</sub>=267 µM) é inferior à potência inibitória para a P-gp (IC<sub>50</sub>=158 µM).

### Estudos *in vivo*

Em indivíduos saudáveis, a administração de uma dose única de sopropterina, na dose terapêutica máxima de 20 mg/kg, não teve efeito na farmacocinética de uma dose única de digoxina (substrato da P-gp) administrada concomitantemente. Com base nos resultados *in vitro* e *in vivo*, não é provável que a coadministração de sopropterina aumente a exposição sistémica a fármacos que sejam substratos da BCRP.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança (SNC, respiratórios, cardiovasculares, geniturinários) e de toxicidade reprodutiva.

Nos ratos foi observada uma incidência aumentada de morfologia microscópica renal alterada (basofilia no túbulo coletor) após administração oral crónica de dicloridrato de sopropterina em exposições à dose máxima recomendada para o ser humano ou ligeiramente acima desse valor.

A sopropterina foi identificada como sendo fracamente mutagénica em células bacterianas e foi detetado um aumento de anomalias cromossómicas em células do pulmão e do ovário de hamster Chinês. No entanto, a sopropterina não demonstrou ser genotóxica no teste *in vitro* com linfócitos humanos assim como em testes *in vivo* do micronúcleo em ratinhos.

Não foi observada atividade tumorigénica num estudo de carcinogenicidade oral em ratinhos com doses até 250 mg/kg/dia (12,5 a 50 vezes o intervalo de dose terapêutica nos seres humanos).

Foi observada emese quer nos estudos de farmacologia de segurança, quer nos estudos de toxicidade de dose repetida. A emese é considerada como estando relacionada com o pH da solução que contém a sopropterina.

Não foi encontrada uma evidência clara de atividade teratogénica em ratos e em coelhos, em doses aproximadamente, 3 a 10 vezes, a dose máxima recomendada para o ser humano com base na área de superfície corporal.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

## **6.1 Lista de excipientes**

Manitol (E421)  
Crospovidona tipo A  
Copovidona K 28  
Ácido ascórbico (E300)  
Estearil fumarato de sódio  
Riboflavina (E101)  
Sílica coloidal anidra (E551)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não precisa de temperaturas especiais de armazenamento.  
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco em polietileno de alta densidade (PEAD) com fecho à prova de criança, com tampa roscada que contém dessecante (sílica).

Cada frasco contém 30 ou 120 comprimidos solúveis.  
1 frasco por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### Manuseamento

Para instruções de utilização, ver secção 4.2.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 16/02/2022

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Sapropterina Dipharma 100 mg pó para solução oral  
Sapropterina Dipharma 500 mg pó para solução oral

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sapropterina Dipharma 100 mg pó para solução oral

Cada saqueta contém 100 mg de dicloridrato de sapropterina (sapropterin dihydrochloride)equivalente a 77 mg de sapropterina.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada saqueta contém 0,3 mmol (11,7 mg) de potássio.

Sapropterina Dipharma 500 mg pó para solução oral

Cada saqueta contém 500 mg de dicloridrato de sapropterina (sapropterin dihydrochloride) equivalente a 384 mg de sapropterina.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada saqueta contém 1,6 mmol (62,6 mg) de potássio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução oral.

Pó branco a amarelado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Sapropterina Dipharma é indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em adultos e doentes pediátricos de todas as idades com fenilcetonúria (PKU), que mostraram responder a este tratamento (ver secção 4.2).

Sapropterina Dipharma está também indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em adultos e doentes pediátricos de todas as idades com deficiência em tetrahydrobiopterina (BH4), que mostraram ser responsivos a este tratamento (ver secção 4.2).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com o dicloridrato de sapropterina tem de ser iniciado e supervisionado por um médico experiente no tratamento da PKU e deficiência em BH4.

Enquanto tomar este medicamento é necessário efetuar uma monitorização ativa da fenilalanina ingerida na dieta e da ingestão total de proteínas, para garantir o controlo adequado dos níveis de fenilalanina no sangue e o equilíbrio nutricional.

Como a HFA, devido a PKU ou a deficiência de BH4, é uma situação crónica, assim que seja demonstrada resposta ao tratamento, o Sapropterina Dipharma destina-se à utilização a longo prazo (ver secção 5.1).

## Posologia

### PKU

A dose inicial de dicloridrato de sapropterina em doentes adultos e pediátricos com PKU é de 10 mg/kg de peso corporal, numa dose única diária. A dose é ajustada, normalmente entre 5 e 20 mg/kg/dia, para atingir e manter os níveis adequados de fenilalanina no sangue, tal como definido pelo médico.

### Deficiência em BH4

A dose inicial de dicloridrato de sapropterina em doentes adultos e pediátricos com deficiência de BH4 é de 2 a 5 mg/kg de peso corporal, numa dose total diária. As doses podem ser ajustadas até um total de 20 mg/kg por dia.

Para doentes com um peso corporal superior a 20 kg, a dose diária calculada com base no peso corporal deve ser arredondada ao múltiplo de 100 mg mais próximo.

### Ajuste da dose

O tratamento com sapropterina poderá diminuir a fenilalanina no sangue para níveis inferiores ao nível terapêutico pretendido. Poderá ser necessário o ajuste da dose de dicloridrato de sapropterina ou a modificação da ingestão de fenilalanina na dieta para alcançar e manter níveis de fenilalanina no sangue dentro do intervalo terapêutico pretendido.

Os níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue devem ser analisados, em particular na população pediátrica, uma a duas semanas após cada ajuste da dose e devem ser monitorizados com frequência a partir daí, sob as instruções do médico responsável pelo tratamento.

Caso se observe um controlo inadequado dos níveis de fenilalanina no sangue durante o tratamento com dicloridrato de sapropterina, a adesão por parte do doente ao tratamento prescrito e a sua dieta devem ser analisadas antes de considerar um ajuste da dose de sapropterina.

A descontinuação do tratamento deve ser realizada apenas sob supervisão de um médico. Poderá ser necessária uma monitorização mais frequente, já que os níveis de fenilalanina no sangue poderão aumentar. Poderá ser necessária uma modificação da dieta para manter os níveis de fenilalanina no sangue dentro do intervalo terapêutico pretendido.

### Determinação da resposta

É de primordial importância que se inicie o tratamento o mais cedo possível, de forma a evitar o aparecimento de manifestações clínicas de distúrbios neurológicos não reversíveis, em doentes pediátricos e deficiências cognitivas e distúrbios psiquiátricos em adultos, devido à elevação continuada de fenilalanina no sangue.

A resposta a este medicamento é determinada por uma diminuição da fenilalanina no sangue. Os níveis de fenilalanina no sangue devem ser avaliados antes de administrar o dicloridrato de sapropterina e após uma semana de utilização do dicloridrato de sapropterina, na dose inicial recomendada. Se for observada uma redução insatisfatória dos níveis de fenilalanina no sangue, a dose de dicloridrato de sapropterina pode ser aumentada, semanalmente, até um máximo de 20 mg/kg/dia, com uma monitorização semanal continuada dos níveis de fenilalanina no sangue ao longo do período de um mês. A fenilalanina na dieta alimentar deve ser mantida num nível constante durante este período.

Uma resposta satisfatória é definida como uma redução  $\geq 30\%$  nos níveis de fenilalanina no sangue ou como a obtenção dos objetivos terapêuticos de fenilalanina no sangue, definidos pelo médico para um doente individual. Os doentes que não consigam atingir este nível de resposta durante o período

descrito de um mês de testes, devem ser considerados como sem resposta; estes doentes não devem receber tratamento com o dicloridrato de sapropterina e a administração do dicloridrato de sapropterina deve ser descontinuada.

Assim que tenha sido estabelecida uma resposta ao medicamento, a dose pode ser ajustada dentro do intervalo de 5 a 20 mg/kg/dia, de acordo com a resposta à terapêutica.

Recomenda-se que os níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue sejam determinados uma ou duas semanas após cada ajuste posológico e monitorizado com frequência posteriormente sob a orientação do médico assistente.

Os doentes em tratamento com o dicloridrato de sapropterina têm de manter uma dieta restrita em fenilalanina e serem regularmente submetidos a uma avaliação clínica (como a monitorização dos níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue, aporte nutricional e desenvolvimento psíquico-motor).

### População especial

#### *Idosos*

A segurança e eficácia do dicloridrato de sapropterina em doentes com mais de 65 anos não foram estabelecidas. A prescrição em doentes idosos tem de ser realizada com cautela.

#### *Compromisso renal ou hepático*

A segurança e eficácia do dicloridrato de sapropterina em doentes com insuficiência renal ou hepática não foram estabelecidas. A prescrição nestes doentes tem de ser realizada com cautela.

#### *População pediátrica*

A posologia é a mesma em adultos, crianças e adolescentes.

### Modo de administração

Via oral, após dissolução.

Os comprimidos Sapropterina Dipharma devem ser administrados com uma refeição, para aumentar a absorção.

Para doentes com PKU, Sapropterina Dipharma deve ser administrado numa dose única diária, à mesma hora, preferencialmente de manhã.

Para doentes com deficiência de BH4, dividir a dose diária total em 2 ou 3 administrações, distribuídas durante o dia.

A solução deve ser consumida no período de 30 minutos após a dissolução inicial. Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada após a administração.

#### Doentes com mais de 20 kg de peso corporal

O conteúdo da(s) saqueta(s) deve ser colocado em 120 a 240 ml de água e mexido até dissolver.

#### Crianças com um peso corporal até 20 kg (utilizar apenas saquetas de pó de 100 mg)

Os dispositivos de medição necessários para a administração em crianças com um peso corporal até 20 kg (isto é, um copo-medida com graduações de 20, 40, 60, 80 ml; seringas para uso oral de 10 ml e 20 ml com graduações em divisões de 1 ml) não estão incluídos na embalagem de Sapropterina Dipharma. Estes dispositivos são fornecidos aos centros pediátricos especializados de erros inatos do metabolismo para serem dados aos prestadores de cuidados dos doentes.

O número apropriado de saquetas de 100 mg deve ser dissolvido num volume adequado de água indicado nas Tabelas 1 a 4 com base na dose diária total prescrita.

Se apenas uma porção desta solução tiver de ser administrada, deverá utilizar-se uma seringa para uso oral para retirar o volume de solução a ser administrado. A solução poderá então ser transferida para outro copo para administração do medicamento. No caso de bebês pequenos, pode ser utilizada uma seringa para uso oral. Deverá utilizar-se uma seringa para uso oral de 10 ml para a administração de volumes de  $\leq 10$  ml e uma seringa para uso oral de 20 ml para a administração de volumes de  $>10$  ml.

**Tabela 1: Tabela da posologia para crianças com um peso até 20 kg para a dose de 2 mg/kg por dia**

Peso (kg)	Dose total (mg/dia)	Número de saquetas a serem dissolvidas (apenas dosagem de 100 mg)	Volume de dissolução (ml)	Volume de solução a ser administrado (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

Reflete o volume de uma dose diária total.

Elimine a solução não usada no espaço de 30 minutos no caso da solução em pó.

**Tabela 2: Tabela da posologia para crianças com um peso até 20 kg para a dose de 5 mg/kg por dia**

Peso (kg)	Dose total (mg/dia)	Número de saquetas a serem dissolvidas (apenas dosagem de 100 mg)	Volume de dissolução (ml)	Volume de solução a ser administrado (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

Reflete o volume de uma dose diária total.

Elimine a solução não usada no espaço de 30 minutos no caso da solução em pó.

**Tabela 3: Tabela da posologia para crianças com um peso até 20 kg para a dose de 10 mg/kg por dia**

Peso (kg)	Dose total (mg/dia)	Número de saquetas a serem dissolvidas (apenas dosagem de 100 mg)	Volume de dissolução (ml)	Volume de solução a ser administrado (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

Reflete o volume de uma dose diária total.

Elimine a solução não usada no espaço de 30 minutos no caso da solução em pó.

**Tabela 4: Tabela da posologia para crianças com um peso até 20 kg para a dose de 20 mg/kg por dia**

Peso (kg)	Dose total (mg/dia)	Número de saquetas a serem dissolvidas (apenas dosagem de 100 mg)	Volume de dissolução (ml)	Volume de solução a ser administrado (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

Reflete o volume de uma dose diária total.

Elimine a solução não usada no espaço de 30 minutos no caso da solução em pó.

Para a limpeza, o êmbolo deve ser removido do corpo da seringa para uso oral. Ambas as partes da seringa para uso oral e o copo-medida devem ser lavados com água morna e secos ao ar. Quando a seringa para uso oral estiver seca, o êmbolo deverá ser novamente colocado no corpo da seringa. A seringa para uso oral e o copo-medida devem ser guardados para a utilização seguinte.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Consumo dietético

Os doentes em tratamento com o dicloridrato de sapropterina têm de manter uma dieta restrita em fenilalanina e serem regularmente submetidos a uma avaliação clínica (como a monitorização dos níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue, aporte nutricional e desenvolvimento psíquico-motor).

#### Níveis sanguíneos baixos de fenilalanina e tirosina

A deficiência na via metabólica de fenilalanina-tirosina-dihidroxi-L-fenilalanina (DOPA) de forma sustentada ou recorrente, pode resultar numa síntese deficiente das proteínas corporais e dos neurotransmissores. A exposição prolongada a baixos níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue, durante a infância, tem sido associada a um desenvolvimento neurológico insuficiente. Enquanto tomar o dicloridrato de sapropterina é necessária a monitorização ativa da fenilalanina ingerida na dieta e da ingestão total de proteínas para garantir o controlo adequado dos níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue e o equilíbrio nutricional.

#### Alterações da saúde

Recomenda-se a supervisão de um médico ao longo da doença, uma vez que os níveis de fenilalanina no sangue podem aumentar.

#### Doenças convulsivas

Devem tomar-se precauções ao prescrever dicloridrato de sapropterina a doentes submetidos a tratamento com levodopa. Observaram-se casos de convulsões, exacerbação de convulsões, aumento da excitabilidade e irritabilidade durante a coadministração de levodopa e sapropterina em doentes com deficiência em BH4 (ver secção 4.5).

#### Descontinuação do tratamento

Ao interromper o tratamento pode ocorrer um fenómeno de *rebound*, definido como um aumento nos níveis de fenilalanina no sangue superior aos níveis anteriores ao tratamento.

#### Teor em potássio

##### *Sapropterina Dipharma 100 mg pó para solução oral*

Este medicamento contém 0,3 mmol (ou 11,7 mg) de potássio por saqueta. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com função renal diminuída ou em doentes com ingestão controlada de potássio.

#### Sapropterina Dipharma 500 mg pó para solução oral

Este medicamento contém 1,6 mmol (ou 62,6 mg) de potássio por saqueta. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com função renal diminuída ou em doentes com ingestão controlada de potássio.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Apesar de não ter sido estudada a administração concomitante de inibidores da dihidrofolato reductase (p.ex. metotrexato, trimetoprim), tais medicamentos podem interferir com o metabolismo da BH4. Recomenda-se precaução ao utilizar estes medicamentos durante o tratamento com o dicloridrato de sapropterina.

A BH4 é um cofator para o óxido nítrico sintetase. Recomenda-se precaução durante a utilização concomitante do dicloridrato de sapropterina com todos os medicamentos que provocam vasodilatação, incluindo os que são administrados por via tópica, pois afetam o metabolismo ou a ação do óxido nítrico (NO), incluindo dadores de NO clássicos (p. Ex. Nitroglicerina (GTN), dinitrato de isossorbida (ISDN), nitroprussiato de sódio (SNP), molsidomina), inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5) e minoxidil.

Devem tomar-se precauções ao prescrever dicloridrato de sapropterina a doentes submetidos a tratamento com levodopa. Foram notificados casos de convulsões, exacerbação de convulsões, aumento da excitabilidade e irritabilidade durante a coadministração da levodopa e sapropterina em doentes com deficiência da BH4.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização do dicloridrato de sapropterina em mulheres grávidas, é limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal.

Os dados disponíveis sobre o risco materno e/ou embriofetal associado à doença com base no Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (Estudo de Colaboração da Fenilcetonúria Materna) numa quantidade moderada de gravidezes e nascidos vivos (entre 300 e 1000) em mulheres afetadas por PKU, demonstraram que os níveis não controlados de fenilalanina acima de 600 µmol/l estão associados a uma incidência muito alta de anomalias neurológicas, cardíacas e do crescimento e a dismorfismo facial.

Os níveis sanguíneos de fenilalanina da mãe têm de, por conseguinte, ser rigorosamente controlados antes e durante a gravidez. Se os níveis de fenilalanina da mãe não forem rigorosamente controlados antes e durante a gravidez, este facto pode ser prejudicial para a mãe e para o feto. A restrição da ingestão de fenilalanina na dieta alimentar, supervisionada por um médico, antes e ao longo da gravidez é a primeira opção de tratamento neste grupo de doentes.

A utilização de dicloridrato de sapropterina só deve ser considerada se um controlo rigoroso da dieta alimentar não reduzir adequadamente os níveis de fenilalanina no sangue. É necessária precaução ao prescrever o medicamento a mulheres grávidas.

##### Amamentação

Desconhece-se se a sapropterina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. O dicloridrato de sapropterina não deve ser utilizado durante a amamentação.

##### Fertilidade

Em estudos pré-clínicos não se observaram efeitos da sapropterina sobre a fertilidade masculina e feminina.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Sapropterina Dipharma sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Aproximadamente 35% dos 579 doentes com 4 anos e mais de idade que receberam tratamento com dicloridrato de sapropterina (5 a 20 mg/kg/dia), em ensaios clínicos realizados para a sapropterina, sentiram reações adversas. As reações adversas mais frequentemente notificadas são cefaleias e rinorreia.

Num ensaio clínico adicional, aproximadamente 30% das 27 crianças com menos de 4 anos de idade que foram tratadas com dicloridrato de sapropterina (10 ou 20 mg/kg/dia) tiveram reações adversas. As reações adversas mais frequentemente notificadas são “diminuição do nível do aminoácido” (hipofenilalaninemia), vômitos e rinite.

##### Lista tabelada de reações adversas

Nos ensaios clínicos principais e na experiência pós-comercialização para a sapropterina, foram identificadas as seguintes reações adversas.

As definições seguintes aplicam-se à terminologia de frequência utilizada a seguir: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

##### Doenças do sistema imunitário

Desconhecido: Reações de hipersensibilidade (incluindo reações alérgicas graves) e erupção cutânea

##### Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: Hipofenilalaninemia

##### Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias

##### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito frequentes: Rinorreia

Frequentes: Dor faringolaríngea, congestão nasal, tosse

##### Doenças gastrointestinais

Frequentes: Diarreia, vômitos, dor abdominal, dispepsia, náuseas

Desconhecido: Gastrite, esofagite

##### População pediátrica

A frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças foram praticamente idênticas às observadas nos adultos.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

Foram notificadas cefaleias e tonturas após a administração de dicloridrato de sapropterina superior à dose máxima recomendada de 20 mg/kg/dia. O tratamento da sobredosagem deve ser direcionado para os sintomas. Foi observada uma redução do intervalo QT (-8,32 msec) num estudo com uma dose única supra-terapêutica de 100 mg/kg (5 vezes a dose máxima recomendada); isto deve ser levado em consideração na administração dos pacientes que têm um intervalo de QT curto pré-existente (por exemplo: pacientes com a síndrome do QT curto familiar).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do aparelho digestivo e do metabolismo, outros produtos do aparelho digestivo e do metabolismo, código ATC: A16AX07

#### Mecanismo de ação

A hiperfenilalaninemia (HFA) é diagnosticada como uma elevação anormal dos níveis de fenilalanina no sangue e é geralmente provocada por mutações autossômicas recessivas dos genes que codificam para a enzima fenilalanina hidroxilase (no caso da fenilcetonúria, PKU) ou para as enzimas envolvidas na biossíntese da 6R-tetrahidrobiopterina (6R-BH4) ou na sua regeneração (no caso da deficiência em BH4). A deficiência em BH4 é um grupo de doenças que surgem de mutações ou deleções nos genes que codificam para uma das cinco enzimas envolvidas na biossíntese ou reciclagem da BH4. Em ambos os casos, a fenilalanina não pode ser eficazmente transformada no aminoácido tirosina, originando um aumento dos níveis de fenilalanina no sangue.

A sapropterina é uma forma sintética do composto que ocorre naturalmente, a 6R-BH4, o qual é um cofator das hidroxilases para a fenilalanina, tirosina e triptofano.

O objetivo para a administração de dicloridrato de sapropterina em doentes com PKU que respondem à BH4 é aumentar a atividade da fenilalanina hidroxilase não funcional e consequentemente aumentar ou restaurar o metabolismo oxidativo da fenilalanina o suficiente para reduzir ou manter os níveis sanguíneos de fenilalanina, prevenir ou reduzir a acumulação posterior de fenilalanina e aumentar a tolerância à ingestão de fenilalanina na dieta alimentar. O racional para a administração de dicloridrato de sapropterina em doentes com deficiência em BH4 é repor os níveis insuficientes de BH4 e consequente restaurar da atividade da fenilalanina hidroxilase.

#### Eficácia clínica

O programa de desenvolvimento clínico de fase III para a sapropterina incluiu 2 estudos aleatorizados, controlados com placebo em doentes com PKU. Os resultados destes estudos demonstraram a eficácia da sapropterina na diminuição dos níveis de fenilalanina no sangue e no aumento da tolerância à fenilalanina na dieta alimentar.

Em 88 indivíduos com PKU fracamente controlada, que apresentavam níveis sanguíneos elevados de fenilalanina no rastreio, a administração de dicloridrato de sapropterina a 10 mg/kg/dia reduziu significativamente os níveis sanguíneos de fenilalanina em comparação com o placebo. Os níveis

sanguíneos iniciais de fenilalanina para o grupo de tratamento com sapropterina e para o grupo placebo foram semelhantes, com uma média  $\pm$  DP dos níveis sanguíneos iniciais de fenilalanina de  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$  e  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$ , respetivamente. A média  $\pm$  DP da diminuição a partir da linha de base nos níveis sanguíneos de fenilalanina no final do período de estudo de 6 semanas foi de  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$  para o grupo de tratamento com dicloridrato de sapropterina ( $n=41$ ) comparativamente com um aumento de  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$  para o grupo placebo ( $n=47$ ) ( $p < 0,001$ ). Para os doentes com valores sanguíneos iniciais de fenilalanina  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ , 41,9% (13/31) dos doentes tratados com dicloridrato de sapropterina e 13,2% (5/38) dos doentes tratados com placebo apresentavam valores sanguíneos de fenilalanina  $< 600 \mu\text{mol/l}$  no final do período de estudo de 6 semanas ( $p=0,012$ ).

Num estudo separado de 10 semanas, controlado por placebo, 45 doentes com PKU com os níveis sanguíneos de fenilalanina controlados por uma dieta estável restritiva em fenilalanina (fenilalanina no sangue  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$  aquando do recrutamento) foram aleatorizados na proporção de 3:1 para o grupo em tratamento com dicloridrato de sapropterina a 20 mg/kg/dia ( $n=33$ ) ou para o grupo placebo ( $n=12$ ). Após 3 semanas de tratamento com dicloridrato de sapropterina a 20 mg/kg/dia, os níveis sanguíneos de fenilalanina foram significativamente reduzidos; a média  $\pm$  DP da diminuição no nível sanguíneo de fenilalanina, a partir da linha basal, neste grupo foi de  $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). Após 3 semanas, os indivíduos de ambos os grupos de tratamento com sapropterina e com placebo continuaram com as suas dietas restritivas em fenilalanina e a ingestão de fenilalanina na dieta alimentar foi aumentada ou diminuída utilizando suplementos padrão de fenilalanina com o objetivo de manter os níveis sanguíneos de fenilalanina  $< 360 \mu\text{mol/l}$ . Foi observada uma diferença significativa na tolerância à fenilalanina ingerida na dieta no grupo de tratamento com sapropterina comparativamente com o grupo placebo. A média  $\pm$  DP do aumento da tolerância à fenilalanina ingerida na dieta foi de  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/dia}$  para o grupo tratado com dicloridrato de sapropterina a 20 mg/kg/dia, comparativamente com  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/dia}$  para o grupo placebo ( $p=0,006$ ). Para o grupo de tratamento com sapropterina, a média  $\pm$  DP da tolerância total à fenilalanina ingerida na dieta foi de  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/dia}$  durante o tratamento com dicloridrato de sapropterina a 20 mg/kg/dia em comparação com  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/dia}$  antes do tratamento.

### População pediátrica

A segurança, eficácia e farmacocinética populacional de sapropterina em doentes pediátricos com menos de 7 anos de idade foram estudadas em dois estudos abertos.

O primeiro estudo foi um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado, controlado, em crianças com menos de 4 anos de idade com um diagnóstico confirmado de PKU.

56 doentes pediátricos com menos de 4 anos de idade com PKU foram aleatorizados na proporção de 1:1 para receberem 10 mg/kg/dia de sapropterina em associação com uma dieta restritiva em fenilalanina ( $n=27$ ), ou apenas uma dieta restritiva em fenilalanina ( $n=29$ ) durante um período de estudo de 26 semanas.

Tencionava-se que todos os doentes mantivessem os níveis de fenilalanina no sangue num intervalo de 120-360  $\mu\text{mol/l}$  (definido como  $\geq 120$  a  $< 360 \mu\text{mol/l}$ ) mediante uma ingestão dietética monitorizada durante o período de estudo de 26 semanas. Se, após aproximadamente 4 semanas, a tolerância à fenilalanina de um doente não aumentasse em  $>20\%$  versus o valor inicial, a dose de sapropterina era aumentada numa única etapa para 20 mg/kg/dia.

Os resultados deste estudo demonstraram que a posologia diária com 10 ou 20 mg/kg/dia de sapropterina em associação com uma dieta restritiva em fenilalanina conduziu a melhorias estatisticamente significativas no que respeita à tolerância à fenilalanina ingerida na dieta em comparação com a restrição isolada de fenilalanina na dieta, mantendo ao mesmo tempo os níveis de fenilalanina no sangue dentro do intervalo desejado ( $\geq 120$  a  $< 360 \mu\text{mol/l}$ ). A tolerância média ajustada à fenilalanina ingerida na dieta no grupo de sapropterina em associação com a dieta restritiva em fenilalanina foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ), apresentando o valor de 80,6 mg/kg/dia, tendo sido superior à tolerância média ajustada à fenilalanina ingerida na dieta no grupo alocado apenas à dieta restritiva em fenilalanina (50,1 mg/kg/dia). Durante o período de extensão do ensaio clínico, os doentes mantiveram a tolerância à fenilalanina ingerida enquanto submetidos ao tratamento com

sapropterina em associação com uma dieta restritiva em fenilalanina, demonstrando benefícios sustentados ao longo de 3 anos e meio.

O segundo estudo foi um estudo multicêntrico, não controlado, aberto, concebido para avaliar a segurança e o efeito na preservação da função neurocognitiva de sapropterina 20 mg/kg/dia em combinação com uma dieta restritiva em fenilalanina em crianças com PKU e menos de 7 anos de idade à data de início da participação no estudo. A 1.<sup>a</sup> Parte do estudo (4 semanas) avaliou a resposta dos doentes à sapropterina; a 2.<sup>a</sup> Parte do estudo (até 7 anos de seguimento) avaliou a função neurocognitiva através de medidas adequadas à idade e monitorizou a segurança a longo prazo em doentes que responderam à sapropterina. Os doentes com deficiências neurocognitivas pré-existentes (QI <80) foram excluídos do estudo. Foram inscritos 93 doentes na 1.<sup>a</sup> Parte e 65 doentes na 2.<sup>a</sup> Parte, dos quais 49 (75%) concluíram o estudo e 27 (42%) proporcionaram dados da Escala de Quociente de Inteligência Total (FSIQ) no ano 7.

Os índices médios de controlo dietético mantiveram-se entre 133 µmol/l e 375 µmol/l de fenilalanina no sangue para todas as faixas etárias, em todos os momentos de medição. No início do estudo, as pontuações médias da escala Bayley-III (102, DP=9,1, n=27), da escala WPPSI-III (101, DP=11, n=34) e da escala WISC-IV (113, DP=9,8, n=4) estavam dentro do intervalo médio para a população normativa.

Entre 62 doentes com um mínimo de duas avaliações FSIQ, o limite inferior do intervalo de confiança a 95% da alteração média ao longo de um período médio de 2 anos foi de -1,6 pontos, dentro da variação clinicamente esperada de ±5 pontos. Não foi identificada nenhuma reação adversa adicional na utilização prolongada da sapropterina em crianças com menos de 7 anos.

Um número restrito de estudos foi realizado em doentes com idade inferior a 4 anos com deficiência em BH4, utilizando outra formulação da mesma substância ativa (sapropterina) ou uma preparação não registada de BH4.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A sapropterina é absorvida após administração oral do comprimido dissolvido, e a concentração máxima no sangue (C<sub>max</sub>) é atingida 3 a 4 horas após a toma em jejum. A taxa e a extensão da absorção da sapropterina são influenciadas pela presença de alimentos. A absorção da sapropterina é maior após uma refeição rica em lípidos e calorias em comparação com o estado de jejum, resultando, em média, num aumento de 40 – 85% nas concentrações máximas no sangue atingidas 4 a 5 horas após a administração.

Não são conhecidas no homem a biodisponibilidade absoluta ou a biodisponibilidade, após administração oral.

### Distribuição

Em estudos não clínicos, a sapropterina foi principalmente distribuída para os rins, glândulas suprarrenais e fígado, como avaliado pelos níveis de concentração de biopterina total e reduzida. Em ratos, após administração intravenosa de sapropterina marcada radioativamente, verificou-se que a radioatividade estava distribuída nos fetos. A excreção da biopterina total no leite foi demonstrada em ratos por via intravenosa. Após administração oral de 10 mg/kg de dicloridrato de sapropterina, não foi observado um aumento nas concentrações de biopterina total quer nos fetos quer no leite de ratos.

### Biotransformação

O dicloridrato de sapropterina é primariamente metabolizado no fígado em dihidrobiopterina e em biopterina. Uma vez que o dicloridrato de sapropterina é uma versão sintética do composto natural 6R-

BH4, parece ser razoável prever que seja submetido ao mesmo metabolismo, incluindo a regeneração de 6R-BH4.

### Eliminação

Após administração intravenosa nos ratos, o dicloridrato de sapropterina é principalmente excretado na urina. Após administração oral, é principalmente eliminado nas fezes enquanto uma pequena proporção é excretada na urina.

### Farmacocinética populacional

A análise da farmacocinética populacional da sapropterina, que incluiu doentes desde o nascimento até aos 49 anos de idade, indicou que o peso corporal é a única covariável que afeta significativamente a depuração ou o volume de distribuição.

### Interações medicamentosas

#### Estudos *in vitro*

*In vitro*, a sapropterina não inibe o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 / 5, nem induz o CYP1A2, 2B6 ou 3A4 / 5.

Com base num estudo *in vitro*, existe potencial de o dicloridrato de sapropterina inibir a p-glicoproteína (P-gp) e a proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) no intestino, em doses terapêuticas. A inibição da BCRP requer uma maior concentração intestinal da sapropterina, em comparação com a P-gp, uma vez que a potência inibitória no intestino para a BCRP (IC<sub>50</sub>=267 µM) é inferior à potência inibitória para a P-gp (IC<sub>50</sub>=158 µM).

#### Estudos *in vivo*

Em indivíduos saudáveis, a administração de uma dose única de sapropterina (na dose terapêutica máxima de 20 mg/kg) não teve efeito na farmacocinética de uma dose única de digoxina (substrato da P-gp) administrada concomitantemente. Com base nos resultados *in vitro* e *in vivo*, não é provável que a coadministração de sapropterina aumente a exposição sistémica a fármacos que sejam substratos da BCRP.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança (SNC, respiratórios, cardiovasculares, geniturinários) e de toxicidade reprodutiva.

Nos ratos foi observada uma incidência aumentada de morfologia microscópica renal alterada (basofilia no túbulo coletor) após administração oral crónica de dicloridrato de sapropterina em exposições à dose máxima recomendada para o ser humano ou ligeiramente acima desse valor.

A sapropterina foi identificada como sendo fracamente mutagénica em células bacterianas e foi detetado um aumento de anomalias cromossómicas em células do pulmão e do ovário de hamster Chinês. No entanto, a sapropterina não demonstrou ser genotóxica no teste *in vitro* com linfócitos humanos assim como em testes *in vivo* do micronúcleo em ratinhos.

Não foi observada atividade tumorigénica num estudo de carcinogenicidade oral em ratinhos com doses até 250 mg/kg/dia (12,5 a 50 vezes o intervalo de dose terapêutica nos seres humanos).

Foi observada emese quer nos estudos de farmacologia de segurança, quer nos estudos de toxicidade de dose repetida. A emese é considerada como estando relacionada com o pH da solução que contém a sapropterina.

Não foi encontrada uma evidência clara de atividade teratogénica em ratos e em coelhos, em doses aproximadamente, 3 a 10 vezes, a dose máxima recomendada para o ser humano com base na área de superfície corporal.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol (E421)  
Citrato de potássio (E332)  
Sucralose (E955)  
Ácido ascórbico (E300)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não precisa de condições especiais de armazenamento.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Saqueta de politereftalato de etileno, alumínio e polietileno laminado, selada por calor em quatro lados. No canto da saqueta localiza-se um entalhe para rasgar a fim de facilitar a abertura da saqueta.

Cada embalagem contém 30 saquetas.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

#### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### Manuseamento

Após dissolver Sapropterina Dipharma pó para solução oral em água, a solução tem um aspeto transparente, incolor a amarela. Para instruções de utilização, ver secção 4.2.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 16/02/2022

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPSs para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107c(7) da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM e RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sapropterina Dipharma 100 mg comprimidos solúveis

sapropterin dihydrochloride

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 100 mg de dicloridrato de sapropterina equivalente a 77 mg de sapropterina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido solúvel

30 comprimidos solúveis

120 comprimidos solúveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral, após dissolução.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[Apenas embalagem exterior]  
Sapropterina Dipharma 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

[Apenas embalagem exterior]  
Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

[Apenas embalagem exterior]  
PC:  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM 100 mg pó para solução oral****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sapropterina Dipharma 100 mg pó para solução oral

sapropterin dihydrochloride

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada saqueta contém 100 mg de dicloridrato de sapropterina equivalente a 77 mg de sapropterina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém potássio. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

pó para solução oral

30 saquetas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral, após dissolução.

Saquetas de utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1620/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sapropterina Dipharma 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETA DE 100 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sapropterina Dipharma 100 mg pó para solução oral

sapropterin dihydrochloride

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM 500 mg pó para solução oral**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sapropterina Dipharma 500 mg pó para solução oral

sapropterin dihydrochloride

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada saqueta contém 500 mg de dicloridrato de sapropterina equivalente a 384 mg de sapropterina.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém potássio. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

pó para solução oral

30 saquetas

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral, após dissolução.

Saquetas de utilização única.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1620/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sapropterina Dipharma 500 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETA DE 500 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sapropterina Dipharma 500 mg pó para solução oral

sapropterin dihydrochloride

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Sapropterina Dipharma 100 mg comprimidos solúveis** Dicloridrato de sapropterina (sapropterin dihydrochloride)

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Sapropterina Dipharma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Sapropterina Dipharma
3. Como tomar Sapropterina Dipharma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Sapropterina Dipharma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Sapropterina Dipharma e para que é utilizado**

Sapropterina Dipharma contém a substância ativa sapropterina que é uma cópia sintética de uma substância do nosso organismo chamada tetrahydrobiopterina (BH4). A substância BH4 é necessária ao organismo para utilizar um aminoácido chamado fenilalanina, de forma a originar um outro aminoácido chamado tirosina.

Sapropterina Dipharma é utilizado para tratar a hiperfenilalaninemia (HFA) ou fenilcetonúria (PKU) em doentes de todas as idades. A HFA e a PKU são causadas por níveis anormalmente elevados de fenilalanina no sangue, os quais podem ser prejudiciais. Sapropterina Dipharma diminui estes níveis em alguns doentes que respondem à BH4 e pode ajudar a aumentar a quantidade de fenilalanina que pode ser incluída na dieta.

Este medicamento também é utilizado para tratar uma doença hereditária chamada deficiência em BH4 em doentes de todas as idades, na qual o organismo não consegue produzir quantidade suficiente de BH4. Devido ao facto dos níveis de BH4 serem muito baixos, a fenilalanina não é utilizada corretamente e os seus níveis aumentam, resultando em efeitos prejudiciais. Substituindo a BH4 que o organismo não pode produzir, Sapropterina Dipharma reduz o excesso prejudicial de fenilalanina no sangue e aumenta a tolerância aos alimentos que contêm fenilalanina.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Sapropterina Dipharma**

##### **Não tome Sapropterina Dipharma**

- se tem alergia à sapropterina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Sapropterina Dipharma, especialmente:

- se tem 65 anos de idade ou mais
- se tem problemas nos rins ou no fígado

- se está doente. Recomenda-se que consulte o médico durante a doença, uma vez que os níveis de fenilalanina no sangue podem aumentar
- se está predisposto para convulsões

Quando está a ser tratado com Sapropterina Dipharma, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue para verificar a quantidade de fenilalanina e de tirosina e pode decidir ajustar a dose de Sapropterina Dipharma ou a sua dieta alimentar, se necessário.

Tem de continuar a sua dieta de tratamento tal como recomendado pelo seu médico. Não altere a sua dieta sem contactar o seu médico. Mesmo que tome Sapropterina Dipharma, se os níveis de fenilalanina no seu sangue não forem bem controlados, pode desenvolver problemas neurológicos graves. O seu médico deve continuar a controlar frequentemente os níveis de fenilalanina no sangue durante o seu tratamento com Sapropterina Dipharma, **para se assegurar de que os níveis de fenilalanina no seu sangue não estão demasiado altos ou demasiado baixos.**

### **Outros medicamentos e Sapropterina Dipharma**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Informe, em particular, o seu médico se está a tomar:

- levodopa (utilizada para tratar a doença de Parkinson)
- medicamentos para tratamento do cancro (p. ex., metotrexato)
- medicamentos para tratamento de infeções bacterianas (p. ex., trimetoprim)
- medicamentos que causam dilatação dos vasos sanguíneos (como trinitrato de glicerilo (GTN), dinitrato de isossorbido (ISDN), nitroprussiato de sódio (SNP), molsidomina, minoxidil).

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se estiver grávida, o seu médico dir-lhe-á como controlar adequadamente os níveis de fenilalanina. Se estes não forem rigorosamente controlados antes da gravidez ou ao engravidar, poderão ser prejudiciais para si e para o seu bebé. O seu médico controlará a restrição da ingestão de fenilalanina na dieta alimentar antes e durante a gravidez.

Se a dieta rigorosa não reduzir adequadamente a quantidade de fenilalanina no seu sangue, o seu médico considerará se deve tomar este medicamento.

Não deve tomar este medicamento se está a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não se espera que o Sapropterina Dipharma afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **Sapropterina Dipharma contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Sapropterina Dipharma**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

### **Posologia para PKU**

A dose inicial recomendada de Sapropterina Dipharma em doentes com PKU é de 10 mg por kg de peso corporal. Tome Sapropterina Dipharma numa dose única diária, com uma refeição, para aumentar a absorção, à mesma hora todos os dias, de preferência de manhã. O seu médico pode ajustar a sua dose, habitualmente entre 5 e 20 mg por kg de peso corporal por dia, dependendo da sua condição.

### Posologia para deficiência de BH4

A dose inicial recomendada de Sapropterina Dipharma em doentes com deficiência de BH4 é de 2 a 5 mg por kg de peso corporal. Tome Sapropterina Dipharma com uma refeição, para aumentar a absorção. Divida a dose total diária em 2 ou 3 doses durante o dia. O seu médico pode ajustar a sua dose até 20 mg por kg de peso corporal por dia, dependendo da sua condição.

A tabela abaixo indica um exemplo de como calcular uma dose apropriada

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

### Modo de administração

Para doentes com PKU, a dose diária total é tomada uma vez por dia, à mesma hora, de preferência de manhã.

Para os doentes com deficiência de BH4, a dose diária total é dividida em 2 ou 3 doses durante o dia.

#### Utilização em todos os doentes

Coloque o número prescrito de comprimidos num copo ou numa chávena com água conforme descrito abaixo, em pormenor, e misture até ficarem dissolvidos.

Pode demorar alguns minutos até que os comprimidos se dissolvam. Para fazer com que os comprimidos se dissolvam mais rapidamente, pode esmagá-los. A solução poderá conter pequenas partículas visíveis, as quais não afetam a eficácia do medicamento.

Beba a preparação dissolvida de Sapropterina Dipharma com uma refeição e entre 15 a 20 minutos após a sua preparação.

#### *Utilização em doentes com um peso corporal superior a 20 kg*

Coloque os comprimidos num copo ou chávena com água (120 a 240 ml) e agite até dissolver.

#### *Crianças com um peso corporal até 20 kg*

A dose baseia-se no peso corporal. Esta mudará à medida que o seu filho cresce. O seu médico dir-lhe-á:

- o número de comprimidos de Sapropterina Dipharma necessários para uma dose
- a quantidade de água necessária para misturar uma dose de Sapropterina Dipharma
- a quantidade de solução que tem de dar ao seu filho para a dose que foi prescrita.

O seu filho deverá beber a solução com uma refeição.

Dê ao seu filho a quantidade de solução prescrita no período de 15 a 20 minutos após a dissolução. Se não conseguir dar a dose ao seu filho no período de 15 a 20 minutos após a dissolução dos comprimidos, terá de preparar uma nova solução, dado que a solução não deve ser utilizada após 20 minutos.

#### *Acessórios que necessita para preparar e dar a dose de Sapropterina Dipharma ao seu filho*

- O número de comprimidos de Sapropterina Dipharma necessários para uma dose
- Um copo-medida de medicamento com marcações de graduação de 20, 40, 60 e 80 ml
- Um copo ou uma chávena
- Uma colher pequena ou um utensílio limpo para misturar a solução

- Uma seringa para uso oral (graduada em divisões de 1 ml) (uma seringa de 10 ml para a administração de volumes de  $\leq 10$  ml ou uma seringa de 20 ml para a administração de volumes de  $> 10$  ml)

Peça ao seu médico o copo-medida de medicamento para dissolver os comprimidos e a seringa para administração oral de 10 ml ou 20 ml, se não tiver estes dispositivos.

*Passos para preparar e tomar a sua dose:*

- Coloque o número prescrito de comprimidos no copo-medida de medicamento. Deite a quantidade de água no copo-medida de medicamento, de acordo com as instruções do seu médico (por exemplo, o seu médico disse-lhe para usar 20 ml para dissolver um comprimido de Sapropterina Dipharma). Confirme que a quantidade de líquido indicada corresponde à quantidade que o seu médico lhe disse. Misture com uma colher pequena ou um utensílio limpo até os comprimidos se dissolverem.
- Se o seu médico lhe disse para administrar apenas uma porção da solução, coloque a ponta da seringa para uso oral no copo-medida de medicamento. Puxe lentamente o êmbolo para retirar a quantidade indicada pelo seu médico.
- Transfira a solução premindo lentamente o êmbolo até toda a solução da seringa para administração oral ter sido transferida para um copo ou chávena para a administração (por exemplo, se o seu médico lhe disse para dissolver dois comprimidos de Sapropterina Dipharma em 40 ml de água e administrar 30 ml ao seu filho, deverá ter de utilizar a seringa para administração oral de 20 ml duas vezes para retirar 30 ml (por exemplo, 20 ml + 10 ml) de solução e transferi-los para o copo ou chávena para a administração). Utilize uma seringa para administração oral de 10 ml para a administração de volumes de  $\leq 10$  ml ou uma seringa para administração oral de 20 ml para a administração de volumes de  $> 10$  ml
- Se o seu bebé for muito pequeno para beber de um copo ou uma chávena, pode administrar a solução utilizando a seringa para uso oral. Retire o volume prescrito da solução preparada do copo-medida de medicamento e coloque a ponta da seringa para uso oral na boca do seu bebé. Aponte a ponta da seringa para uso oral na direção de uma das bochechas. Prima lentamente o êmbolo, libertando uma pequena quantidade de cada vez, até ter sido administrada toda a solução da seringa para uso oral.
- Deite fora qualquer solução restante. Retire o êmbolo do corpo da seringa para uso oral. Lave ambas as partes da seringa para uso oral e o copo-medida de medicamento com água morna e seque-os ao ar. Quando a seringa para uso oral estiver seca, coloque o êmbolo novamente no corpo. Guarde a seringa para uso oral e o copo-medida de medicamento para a utilização seguinte.

### **Se tomar mais Sapropterina Dipharma do que deveria**

Se tomar mais Sapropterina Dipharma do que o que lhe foi receitado, pode sentir efeitos secundários que podem incluir dores de cabeça e tonturas. Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico se tomar mais Sapropterina Dipharma do que o receitado.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Sapropterina Dipharma**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual.

### **Se parar de tomar Sapropterina Dipharma**

Não pare de tomar Sapropterina Dipharma sem falar previamente com o seu médico, pois os níveis de fenilalanina no seu sangue podem aumentar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Foram relatados alguns casos de reações alérgicas (tais como erupções na pele e reações graves). A sua frequência é desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Se tiver áreas vermelhas, com comichão e salientes (erupções), nariz a pingar, pulso acelerado ou irregular, inchaço da língua e garganta, espirros, pieira, dificuldade grave em respirar ou tonturas, pode estar a ter uma reação alérgica grave ao medicamento. Se detetar estes sinais, contacte imediatamente o seu médico.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

Dores de cabeça e nariz a pingar.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

Dores de garganta, congestão nasal ou nariz entupido, tosse, diarreia, vômitos, dores de estômago, níveis muito baixos de fenilalanina no sangue em testes laboratoriais, indigestão e sensação de doença (náuseas) (ver secção 2: “Advertências e precauções”).

Efeitos secundários desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Gastrite (inflamação do revestimento do estômago), esofagite (inflamação do revestimento do esófago).

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Sapropterina Dipharma**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não precisa de temperaturas especiais de armazenamento.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Sapropterina Dipharma**

- A substância ativa é o dicloridrato de sapropterina. Cada comprimido contém 100 mg de dicloridrato de sapropterina equivalente a 77 mg de sapropterina.
- Os outros componentes são manitol (E421), crospovidona tipo A, copovidona K 28, ácido ascórbico (E300), estearil fumarato de sódio, riboflavina (E101), sílica coloidal anidra (E551). Ver secção 2. “Sapropterina Dipharma contém sódio”.

#### **Qual o aspeto de Sapropterina Dipharma e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos solúveis Sapropterina Dipharma 100 mg são comprimidos redondos, brancos a esbranquiçados, aproximadamente 10 mm x 3,65 mm, com um “11” gravado num dos lados e uma linha pontuada no outro lado.

A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

Está disponível em frascos com fecho à prova de criança, com tampa roscada que contém dessecante (sílica).

Embalagens de 30 e 120 comprimidos solúveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33

65549 Limburg a. d. Lahn

Alemanha

**Fabricante**

Depo-Pack S.r.l.

Via Giovanni Morandi 28

21047 Saronno (VA)

Itália

ou

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Malta

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

**Sapropterina Dipharma 100 mg pó para solução oral**  
**Sapropterina Dipharma 500 mg pó para solução oral**  
Dicloridrato de sapropterina (sapropterin dihydrochloride)

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto**

1. O que é Sapropterina Dipharma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Sapropterina Dipharma
3. Como tomar Sapropterina Dipharma
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Sapropterina Dipharma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Sapropterina Dipharma e para que é utilizado**

Sapropterina Dipharma contém a substância ativa sapropterina que é uma cópia sintética de uma substância do nosso organismo chamada tetrahydrobiopterina (BH4). A substância BH4 é necessária ao organismo para utilizar um aminoácido chamado fenilalanina, de forma a originar um outro aminoácido chamado tirosina.

Sapropterina Dipharma é utilizado para tratar a hiperfenilalaninemia (HFA) ou fenilcetonúria (PKU) em doentes de todas as idades. A HFA e a PKU são causadas por níveis anormalmente elevados de fenilalanina no sangue, os quais podem ser prejudiciais. Sapropterina Dipharma diminui estes níveis em alguns doentes que respondem à BH4 e pode ajudar a aumentar a quantidade de fenilalanina que pode ser incluída na dieta.

Este medicamento também é utilizado para tratar uma doença hereditária chamada deficiência em BH4 em doentes de todas as idades, na qual o organismo não consegue produzir quantidade suficiente de BH4. Devido ao facto dos níveis de BH4 serem muito baixos, a fenilalanina não é utilizada corretamente e os seus níveis aumentam, resultando em efeitos prejudiciais. Substituindo a BH4 que o organismo não pode produzir, Sapropterina Dipharma reduz o excesso prejudicial de fenilalanina no sangue e aumenta a tolerância aos alimentos que contêm fenilalanina.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Sapropterina Dipharma**

##### **Não tome Sapropterina Dipharma**

- se tem alergia à sapropterina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Sapropterina Dipharma, especialmente:

- se tem 65 anos de idade ou mais
- se tem problemas nos rins ou no fígado

- se está doente. Recomenda-se que consulte o médico durante a doença, uma vez que os níveis de fenilalanina no sangue podem aumentar
- se está predisposto para convulsões

Quando está a ser tratado com Sapropterina Dipharma, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue para verificar a quantidade de fenilalanina e de tirosina e pode decidir ajustar a dose de Sapropterina Dipharma ou a sua dieta alimentar, se necessário.

Tem de continuar a sua dieta de tratamento tal como recomendado pelo seu médico. Não altere a sua dieta sem contactar o seu médico. Mesmo que tome Sapropterina Dipharma, se os níveis de fenilalanina no seu sangue não forem bem controlados, pode desenvolver problemas neurológicos graves. O seu médico deve continuar a controlar frequentemente os níveis de fenilalanina no sangue durante o seu tratamento com Sapropterina Dipharma, **para se assegurar de que os níveis de fenilalanina no seu sangue não estão demasiado altos ou demasiado baixos.**

### **Outros medicamentos e Sapropterina Dipharma**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Informe, em particular, o seu médico se está a tomar:

- levodopa (utilizada para tratar a doença de Parkinson)
- medicamentos para tratamento do cancro (p. ex., metotrexato)
- medicamentos para tratamento de infeções bacterianas (p. ex., trimetoprim)
- medicamentos que causam dilatação dos vasos sanguíneos (como trinitrato de glicerilo (GTN), dinitrato de isossorbido (ISDN), nitroprussiato de sódio (SNP), molsidomina, minoxidil).

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se estiver grávida, o seu médico dir-lhe-á como controlar adequadamente os níveis de fenilalanina. Se estes não forem rigorosamente controlados antes da gravidez ou ao engravidar, poderão ser prejudiciais para si e para o seu bebé. O seu médico controlará a restrição da ingestão de fenilalanina na dieta alimentar antes e durante a gravidez.

Se a dieta rigorosa não reduzir adequadamente a quantidade de fenilalanina no seu sangue, o seu médico considerará se deve tomar este medicamento.

Não deve tomar este medicamento se está a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não se espera que o Sapropterina Dipharma afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **Sapropterina Dipharma contém potássio**

#### *Sapropterina Dipharma 100 mg pó para solução oral*

Este medicamento contém 0,3 mmol (ou 11,7 mg) de potássio por saqueta. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com função renal diminuída ou em doentes com ingestão controlada de potássio.

#### *Sapropterina Dipharma 500 mg pó para solução oral*

Este medicamento contém 1,6 mmol (ou 62,6 mg) de potássio por saqueta. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com função renal diminuída ou em doentes com ingestão controlada de potássio.

## **3. Como tomar Sapropterina Dipharma**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Sapropterina Dipharma 500 mg é só para doentes com um peso corporal superior a 25 kg.

### **Posologia para PKU**

A dose inicial recomendada de Sapropterina Dipharma em doentes com PKU é de 10 mg por kg de peso corporal. Tome Sapropterina Dipharma numa dose única diária, com uma refeição, para aumentar a absorção, à mesma hora todos os dias, de preferência de manhã. O seu médico pode ajustar a sua dose, habitualmente entre 5 e 20 mg por kg de peso corporal por dia, dependendo da sua condição.

### **Posologia para deficiência de BH4**

A dose inicial recomendada de Sapropterina Dipharma em doentes com deficiência de BH4 é de 2 a 5 mg por kg de peso corporal. Tome Sapropterina Dipharma com uma refeição, para aumentar a absorção. Divida a dose total diária em 2 ou 3 doses durante o dia. O seu médico pode ajustar a sua dose até 20 mg por kg de peso corporal por dia, dependendo da sua condição.

A tabela abaixo indica um exemplo de como calcular uma dose apropriada.

<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>Número de saquetas de 100 mg (Dose de 10 mg/kg)</b>	<b>Número de saquetas de 100 mg (Dose de 20 mg/kg)</b>	<b>Número de saquetas de 500 mg (Dose de 10 mg/kg)</b>	<b>Número de saquetas de 500 mg (Dose de 20 mg/kg)</b>
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

### **Modo de administração**

Para doentes com PKU, a dose diária total é tomada uma vez por dia, à mesma hora, de preferência de manhã.

Para os doentes com deficiência de BH4, a dose diária total é dividida em 2 ou 3 doses durante o dia.

#### Utilização em doentes com um peso corporal superior a 20 kg

Faça por conhecer a dose de Sapropterina Dipharma em pó que o seu médico receitou.

#### *Sapropterina Dipharma 100 mg pó para solução oral*

Para doses maiores, o seu médico também deve receitar Sapropterina Dipharma 500 mg em pó para a solução oral.

#### *Sapropterina Dipharma 500 mg pó para solução oral*

Em relação à dose exata, o seu médico também pode receitar 100 mg de Sapropterina Dipharma em pó para a solução oral.

Também faça por saber se deve tomar Sapropterina Dipharma 100 mg ou 500 mg em pó para a solução oral, ou ambos os medicamentos, para preparar a sua dose.

Abra a(s) saqueta(s) apenas quando estiver pronto/a a utilizá-la(s).

#### *Preparar a(s) saqueta(s)*

- Abra a(s) saqueta(s) de Sapropterina Dipharma pó para solução oral dobrando e rasgando ou cortando pela linha tracejada na parte superior da saqueta.
- Deite o conteúdo da(s) saqueta(s) em 120 ml a 240 ml de água. Após dissolver Sapropterina Dipharma pó em água, a solução tem de ser transparente, incolor a amarela.

### *Tomar o medicamento*

- Beba a solução no período de 30 minutos.

### *Crianças com um peso corporal até 20 kg*

Apenas as saquetas de 100 mg devem ser usadas para preparar Sapropterina Dipharma para crianças com um peso corporal até 20 kg.

A dose baseia-se no peso corporal. Esta mudará à medida que o seu filho cresce. O seu médico dir-lhe-á:

- o número de saquetas de Sapropterina Dipharma 100 mg necessárias para uma dose
- a quantidade de água necessária para misturar uma dose de Sapropterina Dipharma
- a quantidade de solução que tem de dar ao seu filho para a dose que foi prescrita

O seu filho deverá beber a solução com uma refeição.

Dê ao seu filho a quantidade de solução prescrita no período de 30 minutos após a dissolução. Se não conseguir dar a dose ao seu filho no período de 30 minutos após a dissolução do pó, terá necessidade de preparar uma nova solução, dado que a solução não deve ser utilizada após 30 minutos.

### *Acessórios que necessita para preparar e dar a dose de Sapropterina Dipharma ao seu filho*

- O número de saquetas de Sapropterina Dipharma 100 mg necessárias para uma dose
- Um copo-medida de medicamento com marcações de graduação de 20, 40, 60 e 80 ml
- Um copo ou uma chávena
- Uma colher pequena ou um utensílio limpo para misturar a solução
- Uma seringa para uso oral (graduada em divisões de 1 ml) (uma seringa de 10 ml para a administração de volumes de  $\leq 10$  ml ou uma seringa de 20 ml para a administração de volumes de  $>10$  ml)

Peça ao seu médico o copo-medida de medicamento para dissolver o pó e a seringa para uso oral de 10 ml ou 20 ml, se não tiver estes dispositivos.

### *Passos para preparar e tomar a sua dose:*

- Coloque o número prescrito de Sapropterina Dipharma 100 mg saquetas no copo-medida de medicamento. Deite a quantidade de água no copo-medida de medicamento, de acordo com as instruções do seu médico (por exemplo, o seu médico disse-lhe para usar 20 ml para dissolver uma saqueta de Sapropterina Dipharma). Confirme que a quantidade de líquido indicada corresponde à quantidade que o seu médico lhe disse. Misture com uma colher pequena ou um utensílio limpo até o pó dissolver. Após dissolver o pó em água, a solução deve ser transparente, incolor a amarela.
- Se o seu médico lhe disse para administrar apenas uma porção da solução, coloque a ponta da seringa para uso oral no copo-medida de medicamento. Puxe lentamente o êmbolo para retirar a quantidade indicada pelo seu médico.
- Transfira a solução premindo lentamente o êmbolo até toda a solução da seringa para administração oral ter sido transferida para um copo ou chávena para a administração (por exemplo, se o seu médico lhe disse para dissolver duas saquetas de 100 mg de Sapropterina Dipharma em 40 ml de água e administrar 30 ml ao seu filho, deverá ter de utilizar a seringa para administração oral de 20 ml duas vezes para retirar 30 ml (por exemplo, 20 ml + 10 ml) de solução e transferi-los para o copo ou chávena para a administração). Utilize uma seringa para administração oral de 10 ml para a administração de volumes de  $\leq 10$  ml ou uma seringa para administração oral de 20 ml para a administração de volumes de  $>10$  ml
- Se o seu bebé for muito pequeno para beber de um copo ou uma chávena, pode administrar a solução utilizando a seringa para uso oral. Retire o volume prescrito da solução preparada do copo-medida de medicamento e coloque a ponta da seringa para uso oral na boca do seu bebé. Aponte a ponta da seringa para uso oral na direção de uma das bochechas. Prima lentamente o

êmbolo, libertando uma pequena quantidade de cada vez, até ter sido administrada toda a solução da seringa para uso oral.

- Deite fora qualquer solução restante. Retire o êmbolo do corpo da seringa para uso oral. Lave ambas as partes da seringa para uso oral e o copo-medida de medicamento com água morna e seque-os ao ar. Quando a seringa para uso oral estiver seca, coloque o êmbolo novamente no corpo. Guarde a seringa para uso oral e o copo-medida de medicamento para a utilização seguinte.

### **Se tomar mais Sapropterina Dipharma do que deveria**

Se tomar mais Sapropterina Dipharma do que o que lhe foi receitado, pode sentir efeitos secundários que podem incluir dores de cabeça e tonturas. Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico se tomar mais Sapropterina Dipharma do que o receitado.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Sapropterina Dipharma**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual.

### **Se parar de tomar Sapropterina Dipharma**

Não pare de tomar Sapropterina Dipharma sem falar previamente com o seu médico, pois os níveis de fenilalanina no seu sangue podem aumentar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Foram relatados alguns casos de reações alérgicas (tais como erupções na pele e reações graves). A sua frequência é desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Se tiver áreas vermelhas, com comichão e salientes (erupções), nariz a pingar, pulso acelerado ou irregular, inchaço da língua e garganta, espirros, pieira, dificuldade grave em respirar ou tonturas, pode estar a ter uma reação alérgica grave ao medicamento. Se detetar estes sinais, contacte imediatamente o seu médico.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

Dores de cabeça e nariz a pingar.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

Dores de garganta, congestão nasal ou nariz entupido, tosse, diarreia, vômitos, dores de estômago, níveis muito baixos de fenilalanina no sangue em testes laboratoriais, indigestão e sensação de doença (náuseas) (ver secção 2: “Advertências e precauções”).

Efeitos secundários desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Gastrite (inflamação do revestimento do estômago), esofagite (inflamação do revestimento do esófago).

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Sapropterina Dipharma

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na saqueta e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Sapropterina Dipharma

- A substância ativa é o dicloridrato de sapropterina.  
*Sapropterina Dipharma 100 mg*: Cada saqueta contém 100 mg de dicloridrato de sapropterina equivalente a 77 mg de sapropterina.  
*Sapropterina Dipharma 500 mg*: Cada saqueta contém 500 mg de dicloridrato de sapropterina equivalente a 384 mg de sapropterina.
- Os outros componentes são manitol (E421), citrato de potássio (E332), sucralose (E955), ácido ascórbico (E300). Ver secção 2. “Sapropterina Dipharma contém potássio”.

### Qual o aspeto de Sapropterina Dipharma e conteúdo da embalagem

O pó para solução oral é de branco a amarelado. O pó encontra-se em saquetas contendo 100 mg ou 500 mg de dicloridrato de sapropterina.

Embalagens de 30 saquetas.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

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

ou

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

### Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.