

Arpetran

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arpetran 100 mg compresse solubili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa solubile contiene 100 mg di sapropterina dicloridrato (equivalenti a 77 mg di sapropterina). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa solubile

Compressa solubile di colore biancastro-giallo chiaro, rotonda (con diametro di circa 9,5 mm), con "L71" impresso su un lato e "T" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Arpetran deve iniziare ed essere condotto sotto la supervisione di un medico che abbia esperienza nel trattamento della PKU e della carenza di BH4. Allo scopo di garantire un controllo adeguato dei livelli di fenilalanina nel sangue e del bilancio nutrizionale è necessario un controllo attivo della fenilalanina nella dieta alimentare e dell'assunzione complessiva di proteine durante il trattamento con questo medicinale.

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

Posologia

PKU

La dose iniziale di Arpetran in pazienti adulti o pediatrici affetti da PKU è di 10 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno. Il dosaggio viene aggiustato, di norma

tra 5 e 20 mg/kg/die allo scopo di raggiungere e mantenere adeguati livelli di fenilalanina nel sangue come definiti dal medico.

Carenza di BH4

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

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

Aggiustamento della dose

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

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

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

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

Determinazione della risposta al trattamento

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

La risposta a questo medicinale è determinata da una diminuzione della fenilalanina nel sangue. I livelli di fenilalanina nel sangue devono essere verificati prima di somministrare sapropterina e dopo una settimana di utilizzo alla dose iniziale

raccomandata. Qualora si osservi una riduzione insoddisfacente del livello di fenilalanina nel sangue, la dose può essere aumentata a cadenza settimanale fino a un massimo di 20 mg/kg/die con un monitoraggio continuo, anch'esso a cadenza settimanale, dei livelli di fenilalanina nel sangue per un periodo di un mese. L'assunzione di fenilalanina attraverso la dieta alimentare deve essere mantenuta ad un livello costante durante questo periodo.

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

Una volta accertata la risposta al medicinale, la dose può essere aggiustata entro un limite compreso tra 5 e 20 mg/kg/die a seconda del grado di risposta alla terapia. Si raccomanda di verificare i livelli di fenilalanina e tirosina nel sangue una o due settimane dopo ciascuna variazione del dosaggio e di continuare anche in seguito un frequente monitoraggio sotto il controllo del medico.

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

Popolazioni particolari

Anziani

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

Compromissione renale o epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

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

I pazienti devono essere avvisati di non inghiottire la capsula di essiccante che si trova nella bottiglia.

Il numero prescritto di compresse deve essere sciolto in un bicchiere o in una tazza di acqua e agitato fino alla dissoluzione. Possono essere necessari alcuni minuti perché le compresse si sciolgano. Le compresse possono essere schiacciate per dissolverle più velocemente. Possono essere visibili alcune piccole particelle all'interno della soluzione ma esse non influiranno sull'efficacia del medicinale. La soluzione deve essere assunta per via orale entro 15-20 minuti dalla sua preparazione.

Pazienti con peso corporeo superiore a 20 kg
Il numero prescritto di compresse deve essere disciolto in un bicchiere o in una tazza con 120-240 ml di acqua e mescolato fino alla dissoluzione.

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

A seconda della dose (in mg/kg/die), sciogliere il numero appropriato di compresse nel volume d'acqua riportato nelle Tabelle 1-4; il volume di soluzione da somministrare è calcolato in base alla dose giornaliera totale prescritta. Il numero prescritto di compresse per una dose da 2, 5, 10 e 20 mg/kg/die deve essere trasferito in un bicchiere graduato (con tacche appropriate corrispondenti a 20, 40, 60 e 80 ml) insieme alla quantità d'acqua indicata nelle Tabelle 1-4 e mescolato fino alla dissoluzione.

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

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

Peso (kg)	Dose totale (mg/die)	Numero di compresse da sciogliere (solo per formulazione da 100 mg)	Volume di dissoluzione (ml)	Volume di soluzione da somministrare (ml)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

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

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

Peso (kg)	Dose totale (mg/die)	Numero di compresse da sciogliere (solo per formulazione da 100 mg)	Volume di dissoluzione (ml)	Volume di soluzione da somministrare (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

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

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

Peso (kg)	Dose totale (mg/die)	Numero di compresse da sciogliere (solo per formulazione da 100 mg)	Volume di dissoluzione (ml)	Volume di soluzione da somministrare (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

*Riflette il volume per dose giornaliera totale. Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle compresse entro 20 minuti.

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

Peso (kg)	Dose totale (mg/die)	Numero di compresse da sciogliere (solo per formulazione da 100 mg)	Volume di dissoluzione (ml)	Volume di soluzione da somministrare (ml)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

*Riflette il volume per dose giornaliera totale. Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle compresse entro 20 minuti.

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Assunzione tramite l'alimentazione

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

Bassi livelli ematici di fenilalanina e tirosina

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

Problemi di salute

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

Disturbi convulsivi

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

Interruzione del trattamento

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

Contenuto in sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Elenco tabulato delle reazioni avverse

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

Le seguenti definizioni si applicano alla terminologia relativa alla frequenza utilizzata di seguito:

molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Disturbi del sistema immunitario

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: ipofenilalaninemia

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: rinorrea

Comune: dolore laringofaringeo, congestione nasale, tosse

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito, dolore addominale, dispepsia, nausea Non nota: gastrite, esofagite

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

L'iperfenilalaninemia (HPA) è diagnosticata in conseguenza di un aumento anormale dei livelli di fenilalanina nel sangue ed è generalmente causata da mutazioni autosomiche recessive nei geni che codificano per l'enzima fenilalanina idrossilasi (in caso di fenilchetonuria, PKU) o negli enzimi coinvolti nella biosintesi o nella rigenerazione della 6R-tetraidrobiopterina (6R-BH4) (in caso di carenza di BH4). La carenza di BH4 è un insieme di disordini derivanti da mutazioni o delezioni nei geni che codificano per uno dei 5 enzimi coinvolti nella biosintesi o nel riciclo di BH4. In entrambi i casi la fenilalanina non può essere efficacemente trasformata nell'amminoacido tirosina, il che provoca l'aumento del livello di fenilalanina nel sangue. Sapropterina è una versione sintetica della molecola 6R-BH4 esistente in natura, la quale è un cofattore dell'idrossilasi per fenilalanina, tirosina e triptofano.

La finalità per cui sapropterina viene somministrato, nei pazienti PKU responsivi alla BH4, è aumentare l'attività della fenilalanina idrossilasi difettosa e quindi di ristabilire o aumentare il metabolismo ossidativo della fenilalanina in modo tale da ridurre o mantenere il livello di fenilalanina nel sangue, prevenire o ridurre un ulteriore accumulo di fenilalanina e aumentare la tolleranza all'assunzione di fenilalanina nella dieta alimentare. Il razionale per la somministrazione di sapropterina in pazienti affetti da carenza di

BH4 è quello di rimpiazzare i livelli deficitari di BH4, ristabilendo quindi l'attività della fenilalanina idrossilasi.

Efficacia clinica

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

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

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

sapropterina e quello trattato con placebo. L'aumento medio \pm DS della tolleranza alla fenilalanina assunta mediante dieta alimentare è risultato essere di $17,5 \pm 13,3$ mg/kg/die per il gruppo trattato con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die, a fronte di $3,3 \pm 5,3$ mg/kg/die per il gruppo trattato con placebo ($p = 0,006$). Per il gruppo sottoposto a trattamento con sapropterina la tolleranza media \pm DS totale alla fenilalanina assunta mediante dieta alimentare è risultata essere di $38,4 \pm 21,6$ mg/kg/die durante il periodo di trattamento con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die rispetto ai $15,7 \pm 7,2$ mg/kg/die riscontrati prima del trattamento.

Popolazione pediatrica

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

Il primo studio era uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato, controllato, nei bambini di età < 4 anni con una diagnosi confermata di PKU.

56 pazienti pediatrici con PKU di età < 4 anni sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 10 mg/kg/die di sapropterina in associazione a una dieta povera di fenilalanina ($n=27$) oppure sola dieta povera di fenilalanina ($n=29$) per un periodo di studio di 26 settimane.

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

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

Il secondo studio era uno studio multicentrico, non controllato, in aperto, il cui disegno prevedeva la valutazione della sicurezza e dell'effetto sulla conservazione della funzione neurocognitiva di sapropterina 20 mg/kg/die in associazione

a una dieta povera di fenilalanina in bambini con PKU al di sotto dei 7 anni di età al momento dell'inserimento nello studio. Nella Parte 1 dello studio (4 settimane) è stata valutata la risposta dei pazienti a sapropterina; nella Parte 2 dello studio (fino a 7 anni di follow-up) è stata valutata la funzione neurocognitiva con misure appropriate per l'età ed è stata monitorata la sicurezza a lungo termine nei pazienti che hanno risposto a sapropterina. I pazienti con compromissione neurocognitiva preesistente (QI < 80) sono stati esclusi dallo studio. Nella Parte 1 sono stati arruolati 93 pazienti e nella Parte 2 ne sono stati arruolati 65,49 (75%) dei quali hanno portato a termine lo studio; per 27 (42%) pazienti erano disponibili dati relativi al QI completo (test FSIQ, Full-Scale IQ) all'anno 7.

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche Assorbimento

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

La biodisponibilità assoluta e la biodisponibilità nell'uomo dopo somministrazione orale non sono note.

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Farmacocinetica di popolazione

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

Interazioni farmacologiche

Studi *in vitro*

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

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

Studi *in vivo*

Nei soggetti sani, la somministrazione di una singola dose di sapropterina alla dose terapeutica massima di 20 mg/kg non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di una singola dose di digossina (substrato P-gp) somministrata contemporaneamente.

In base ai risultati degli studi *in vitro* e *in vivo*, è improbabile che la somministrazione concomitante di sapropterina aumenti l'esposizione sistemica a farmaci che sono substrati per la BCRP.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

La sapropterina si è rivelata lievemente mutagena nelle cellule batteriche ed è stato documentato un aumento delle aberrazioni cromosomiche nei polmoni e nelle cellule ovariche del criceto cinese. Tuttavia la sapropterina non si è rivelata genotossica nei test *in vitro* con i linfociti umani e nei test del micronucleo condotti *in vivo* nei topi.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Amido pregelatinizzato Crospovidone (E1202)
Acido ascorbico (E300)
Riboflavina (E101)
Sodio stearil fumarato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce. Non rimuovere l'essiccante.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino. Ogni flacone contiene 30 o 120 compresse. I flaconi sono sigillati con una chiusura in alluminio. Ogni flacone contiene un piccolo tubo di plastica di essiccante (gel di silice).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Smaltimento

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

Manipolazione

I pazienti devono essere avvisati di non ingerire la capsula essiccante presente nella confezione. Per le istruzioni per l'uso vedere paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PIAM Farmaceutici S.p.A. Via Fieschi, 8 - 16121 GENOVA

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

AIC n. 050030016 - "100 MG COMPRESSE SOLUBILI" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE AIC n. 050030028 - "100 MG COMPRESSE SOLUBILI" 120 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

3 Novembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2023

AIC n. 050030028
"100 MG COMPRESSE SOLUBILI"
120 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

Prezzo al Pubblico: € 2.260,27
Regime di dispensazione: vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti dei centri regionali per le malattie rare
Classe: A