

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

**PrReddy-Saproptérine**

Dichlorhydrate de saproptérine pour solution orale  
Poudre, sachets de 100 mg et de 500 mg, pour voie orale

Produits liés au tractus digestif et au métabolisme

Fabriqué par :  
**Dr. Reddy's Laboratories Ltd.**  
Bachupally – 500 090 Inde

Date d'approbation initiale :  
16 janvier 2023

Importé et distribué par :  
**Dr. Reddy's Laboratories Canada  
Inc.**  
Mississauga (Ontario) L4W 4Y1  
Canada

Date de révision :  
21 août 2023

Numéro de contrôle de la  
présentation : 273080

# MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

	<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE.....</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1	Enfants .....	4
1.2	Personnes âgées.....	4
<b>2</b>	<b>CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.1	Considérations posologiques.....	4
4.2	Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.3	Reconstitution .....	6
4.4	Administration .....	6
4.5	Dose oubliée .....	9
<b>5</b>	<b>SURDOSAGE.....</b>	<b>9</b>
<b>6</b>	<b>FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>9</b>
<b>7</b>	<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>10</b>
7.1	Populations particulières.....	13
7.1.1	Femmes enceintes .....	13
7.1.2	Allaitement.....	14
7.1.3	Enfants .....	14
7.1.4	Personnes âgées.....	15
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>15</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	15
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	16
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	17
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	18
8.3.1	Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants.....	20
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique	

	et autres données quantitatives.....	20
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	22
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>23</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	23
9.3	Interactions médicament-comportement.....	23
9.4	Interactions médicament-médicament.....	23
9.5	Interactions médicament-aliment.....	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	25
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	25
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>25</b>
10.1	Mode d'action .....	25
10.2	Pharmacodynamie.....	25
10.3	Pharmacocinétique .....	26
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>28</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>28</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>29</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>29</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>30</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	30
14.2	Résultats de l'étude .....	32
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>37</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>37</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE DE PRODUIT AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>38</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT.....</b>	<b>39</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Reddy-Saproptérine (dichlorhydrate de saproptérine, poudre pour solution orale) est utilisé en association avec un régime pauvre en Phe :

- afin de diminuer les taux sanguins de phénylalanine (Phe) chez les patients qui présentent une hyperphénylalaninémie (HPA) en raison d'une phénylcétonurie (PCU) répondant à la tétrahydrobioptérine (BH4).

#### **1.1 Enfants**

*Enfants (âgés de 1 mois à 16 ans) :* D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du dichlorhydrate de saproptérine dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique chez les patients de plus d'un mois. Des patients pédiatriques atteints de PCU, âgés de 1 mois à 16 ans, ont été traités par le dichlorhydrate de saproptérine dans le cadre d'études cliniques [voir [14.2 Résultats d'étude](#)].

*Enfants (âgés de moins de 1 mois) :* L'efficacité et l'innocuité du dichlorhydrate de saproptérine n'ont pas été établies chez les nourrissons âgés de moins de 1 mois. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication concernant l'utilisation de ce produit dans cette population.

#### **1.2 Personnes âgées**

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. Les études cliniques portant sur le dichlorhydrate de saproptérine chez des patients atteints de PCU n'ont inclus aucun patient âgé de plus de 50 ans. On ignore si les patients plus âgés répondent différemment au dichlorhydrate de saproptérine par rapport aux patients plus jeunes.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients dans la formulation ou à des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION et EMBALLAGE](#).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

- Le traitement par Reddy-Saproptérine doit être amorcé et supervisé par des médecins ayant de l'expérience dans le traitement et la prise en charge de la PCU. Les patients traités par Reddy-Saproptérine doivent continuer à suivre un régime à teneur réduite en Phe.

- La réponse au traitement ne peut pas être prédéterminée précisément par des essais de laboratoire uniquement (p. ex. des tests moléculaires) et peut seulement être déterminée par un essai thérapeutique du dichlorhydrate de saproptérine (période d'évaluation de la réponse biochimique d'une durée maximale d'un mois). L'apport alimentaire actuel en protéines et en phénylalanine doit être maintenu à un niveau constant et ne doit pas être modifié au cours de cette période d'évaluation. La réponse au traitement est déterminée par une diminution de la Phe dans le sang à la suite d'un traitement par Reddy-Saproptérine. Une réponse satisfaisante se définit comme une diminution de  $\geq 30$  pour cent de la concentration sanguine de Phe ou une atteinte des buts thérapeutiques concernant la Phe dans le sang définis pour un patient individuel par le médecin traitant.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

- La dose initiale recommandée de Reddy-Saproptérine est de 10 mg/kg, administrée une fois par jour.
- La réponse au dichlorhydrate de saproptérine est déterminée par une modification du taux sanguin de Phe à la suite du traitement avec Reddy-Saproptérine à raison de 10 mg/kg/jour pendant une période maximale d'un mois. Le taux sanguin de Phe doit être contrôlé au bout d'une semaine de traitement avec Reddy-Saproptérine, puis régulièrement pendant un mois au maximum. Si le taux sanguin de Phe ne baisse pas par rapport à la base de référence à la posologie de 10 mg/kg/jour, on peut augmenter la posologie toutes les semaines jusqu'à un maximum de 20 mg/kg/jour, tout en surveillant fréquemment le taux de Phe pendant une période d'un mois. Les patients dont le taux sanguin de Phe ne diminue pas au bout d'un mois d'administration de Reddy-Saproptérine à 20 mg/kg/jour sont considérés comme non répondeurs au traitement et ils doivent cesser de prendre Reddy-Saproptérine.
- Lorsque la présence d'une réponse à Reddy-Saproptérine a été établie, on peut ajuster la posologie dans les limites de 5 à 20 mg/kg/jour en fonction de la réponse thérapeutique. L'efficacité et l'innocuité du dichlorhydrate de saproptérine pour des doses supérieures à 20 mg/kg/jour n'ont pas été évaluées au cours d'essais cliniques.
- Une surveillance périodique du sang est recommandée afin d'évaluer le contrôle de la concentration sanguine de Phe, en particulier pour les patients pédiatriques [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].
- Un traitement par Reddy-Saproptérine peut diminuer la concentration sanguine de Phe en dessous de la concentration thérapeutique désirée. Un ajustement de la dose de Reddy-Saproptérine ou une modification de l'apport alimentaire en Phe peut s'avérer nécessaire pour atteindre et maintenir une concentration sanguine de Phe dans la marge thérapeutique désirée.
- Si un contrôle alimentaire inadéquat des taux de Phe dans le sang est observé pendant un traitement par Reddy-Saproptérine, l'observance du traitement prescrit et le régime alimentaire du patient doivent être examinés avant d'envisager une modification posologique de la dose de Reddy-Saproptérine.
- Le traitement doit être arrêté uniquement sous la supervision du médecin traitant. Après l'arrêt du traitement par Reddy-Saproptérine, une surveillance plus fréquente pourrait être nécessaire, car les taux de Phe dans le sang pourraient augmenter. Une

modification du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pour maintenir les taux de Phe dans la marge thérapeutique désirée.

- Selon les recommandations pour la prise en charge clinique de la PCU, les taux sanguins de Phe et de tyrosine des patients recevant Reddy-Saproptérine doivent être contrôlés une ou deux semaines après chaque ajustement posologique et doivent être fréquemment surveillés par la suite, sous la supervision du médecin traitant, en particulier pour les patients pédiatriques. Les patients traités avec Reddy-Saproptérine doivent poursuivre leur diète à faible teneur en Phe et subir régulièrement des évaluations cliniques (p. ex. une surveillance des taux sanguins de Phe et de tyrosine, de l'apport en nutriments et du développement psychomoteur).

### 4.3 Reconstitution

#### Solutions orales

Reddy-Saproptérine pour solution orale peut-être reconstituée en mélangeant la poudre dans un volume d'eau ou de jus de pomme jusqu'à 240 mL, ou dans un volume plus petit pour les jeunes enfants. La concentration de la solution varie en fonction des doses requises et du volume de diluant utilisé. La solution devrait être utilisée dans les 15 minutes qui suivent la préparation [voir [4.4 Administration](#)].

### 4.4 Administration

Reddy-Saproptérine doit être administré par voie orale avec un repas pour augmenter l'absorption, et de préférence à la même heure chaque jour. Lorsque Reddy-Saproptérine est pris avec un repas riche en matières grasses et très calorique, l'absorption du médicament augmente de 30 à 80 % [voir [10.3 Pharmacocinétique](#)].

#### ***Adultes et enfants pesant > 20 kg***

La dose quotidienne calculée de Reddy-Saproptérine en fonction du poids corporel doit être arrondie au multiple le plus proche de 100. Par exemple, une dose calculée de 401 à 450 mg doit être arrondie à 400 mg, correspondant à 4 sachets de 100 mg chacun. Une dose calculée de 451 mg à 499 mg doit être arrondie à 500 mg correspondant à un sachet de 500 mg.

Si le patient prend Reddy-Saproptérine poudre, le contenu du nombre calculé de sachets peut être dissous dans 120 à 240 mL (4 à 8 oz) d'eau ou de jus de pommes. Mélangez jusqu'à dissolution complète. Si la poudre ne se dissout pas complètement dans 120 mL, augmentez le volume de diluant jusqu'à 240 mL. Reddy-Saproptérine poudre pour solution orale peut aussi être mélangé à une petite portion d'aliments mous, comme de la compote de pommes ou une crème-dessert, qui doit être mangée dans les 15 minutes suivant la préparation. La poudre doit être entièrement dissoute.

#### ***Enfants pesant ≤ 20 kg***

Pour les enfants d'un (1) mois ou plus pesant jusqu'à 20 kg, le nombre adéquat de sachets (utiliser uniquement la concentration de 100 mg) peut être dissous dans de l'eau ou du jus de pommes selon les renseignements sur la posologie dans les [Tableaux 1](#) et [2](#). Une partie de cette solution correspondant à la dose requise peut

alors être administrée oralement en utilisant une seringue doseuse orale. Le [Tableau 1](#) fournit des instructions de dosage pour une posologie initiale recommandée de 10 mg/kg par jour. Consultez le [Tableau 2](#) pour obtenir des renseignements sur la posologie de 20 mg/kg par jour si une modification posologique s'avère nécessaire. La solution doit être consommée dans un délai de 15 minutes suivant la dissolution.

**Tableau 1 : Tableau de posologie pour les enfants pesant jusqu'à 20 kg et recevant 10 mg/kg/jour**

Poids (kg)	Dose (mg/kg/jour)	Dose totale (mg/jour)	Volume de dissolution (mL) <sup>‡</sup>	Nombre de sachets à dissoudre (concentration de 100 mg uniquement)*	Volume de solution à administrer (mL)
3	10	30	20	1	6
3,5	10	35	20	1	7
4	10	40	20	1	8
4,5	10	45	20	1	9
5	10	50	20	1	10
5,5	10	55	20	1	11
6	10	60	20	1	12
6,5	10	65	20	1	13
7	10	70	20	1	14
7,5	10	75	20	1	15
8	10	80	20	1	16
8,5	10	85	20	1	17
9	10	90	20	1	18
9,5	10	95	20	1	19
10	10	100	20	1	20
11	10	110	40	2	22
12	10	120	40	2	24
13	10	130	40	2	26
14	10	140	40	2	28
15	10	150	40	2	30
16	10	160	40	2	32
17	10	170	40	2	34
18	10	180	40	2	36
19	10	190	40	2	38
20	10	200	40	2	40

\* La posologie initiale pour les nourrissons est de 10 mg/kg/jour. Les renseignements sur la posologie de 20 mg/kg/jour sont fournis au Tableau 2.

‡ Volume d'eau ou de jus de pommes pour dissoudre la poudre Reddy-Saprotérine. Une fois le volume à administrer prélevé, le reste du mélange doit être éliminé et la solution ne doit pas être utilisée au-delà de 15 minutes.

**Tableau 2 : Tableau de posologie pour les enfants pesant jusqu'à 20 kg et recevant 20 mg/kg/jour**

Poids (kg)	Dose (mg/kg/jour)	Dose totale (mg/jour)	Volume de dissolution (mL) <sup>†</sup>	Nombre de sachets à dissoudre (concentration de 100 mg uniquement)	Volume de solution à administrer (mL)
3	20	60	20	1	12
3,5	20	70	20	1	14
4	20	80	20	1	16
4,5	20	90	20	1	18
5	20	100	20	1	20
5,5	20	110	40	2	22
6	20	120	40	2	24
6,5	20	130	40	2	26
7	20	140	40	2	28
7,5	20	150	40	2	30
8	20	160	40	2	32
8,5	20	170	40	2	34
9	20	180	40	2	36
9,5	20	190	40	2	38
10	20	200	40	2	40
11	20	220	60	3	44
12	20	240	60	3	48
13	20	260	60	3	52
14	20	280	60	3	56
15	20	300	60	3	60
16	20	320	80	4	64
17	20	340	80	4	68
18	20	360	80	4	72
19	20	380	80	4	76
20	20	400	80	4	80

<sup>†</sup> Volume d'eau ou de jus de pommes pour dissoudre la poudre Reddy-Saprotérine. Une fois le volume à administrer prélevé, le reste du mélange doit être éliminé et la solution ne doit pas être utilisée au-delà de 15 minutes.

#### 4.5 Dose oubliée

Si une dose a été oubliée, vous devez la prendre dès que possible, mais vous ne devez en aucun cas prendre 2 doses le même jour.

### 5 SURDOSAGE

Deux cas de surdosage accidentels avec le dichlorhydrate de soproptérine ont été signalés. Dans un cas, un sujet adulte participant à une étude de 26 semaines a reçu une dose unique de 4 500 mg (36 mg/kg) au lieu de 2 600 mg (20 mg/kg) à la semaine 16 de l'étude. Le sujet a déclaré avoir ressenti une légère céphalée et un léger étourdissement après avoir pris la dose; les deux symptômes se sont résolus en moins d'une heure sans intervention thérapeutique. Les résultats des tests de laboratoire sur la fonction hépatique obtenus juste après l'événement se situaient dans les limites de la normale. Le sujet a suspendu son traitement pendant 24 heures, puis a recommencé à prendre le dichlorhydrate de soproptérine sans présenter de signes ou de symptômes anormaux. Après sa commercialisation, un enfant a reçu du dichlorhydrate de soproptérine à une posologie de 45 mg/kg par jour au lieu de 20 mg/kg par jour. Le patient a signalé une hyperactivité qui a débuté à un moment indéterminé après le surdosage, et qui s'est résolue après une réduction de la posologie à 20 mg/kg par jour. Les patients doivent être informés qu'ils doivent aviser leur médecin en cas de surdose. Une douleur à la partie supérieure de l'abdomen a également été signalée après l'administration du dichlorhydrate de soproptérine à une dose supérieure à la dose maximale recommandée de 20 mg/kg/jour.

Dans une étude clinique visant à évaluer les effets du dichlorhydrate de soproptérine sur la repolarisation cardiaque, une dose unique supra-thérapeutique de 100 mg/kg (5 fois la dose maximale recommandée) a été administrée à 54 adultes en bonne santé. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé au cours de l'étude. Les seuls effets indésirables signalés chez plus de 1 sujet ayant reçu la dose supra-thérapeutique étaient les douleurs abdominales supérieures (6 %) et les étourdissements (4 %). Un raccourcissement de l'intervalle QT proportionnel à la dose a été observé.

Le traitement d'une surdose devrait être centré sur le contrôle des symptômes.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Poudre pour solution orale en sachets de 100 mg, 500 mg	acide ascorbique, citrate de potassium, mannitol et sucralose

Reddy-Saproptérine (poudre de dichlorhydrate de saproptérine pour solution orale) est présenté en sachets à dose unique renfermant 100 mg de dichlorhydrate de saproptérine (ce qui équivaut à 76,8 mg de saproptérine base) et en sachets à dose unique renfermant 500 mg de dichlorhydrate de saproptérine (ce qui équivaut à 384 mg de saproptérine base). La poudre est de blanc cassé.

Reddy-Saproptérine (poudre de dichlorhydrate de saproptérine pour solution orale) est offert en boîte de 30 sachets à dose unique.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

#### *Surveillance des taux sanguins de Phe pendant le traitement*

Le traitement avec Reddy-Saproptérine doit être supervisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la PCU. L'élévation prolongée des taux sanguins de Phe chez les patients atteints de PCU peut entraîner de sévères lésions neurologiques, y compris un retard mental sévère, une microcéphalie, un retard de parole, des crises convulsives et des anomalies comportementales. Ceci peut survenir même lors de la prise de Reddy-Saproptérine, lorsque les patients ne contrôlent pas convenablement leur taux sanguin de Phe dans la plage de valeurs cibles recommandée. À l'inverse, des taux sanguins de Phe trop faibles pendant une période prolongée ont été associés à un catabolisme et une dégradation des protéines. La gestion active de l'apport alimentaire en Phe et de l'apport total en protéines pendant la prise de Reddy-Saproptérine est nécessaire pour assurer un contrôle adéquat de la concentration sanguine de Phe et de tyrosine et un bon équilibre nutritionnel.

Surveiller la concentration sanguine de Phe pendant le traitement pour contrôler adéquatement la concentration sanguine de Phe. Une surveillance fréquente de la concentration sanguine est recommandée chez la population pédiatrique.

Une consultation avec un médecin est recommandée au cours de la maladie puisque la concentration sanguine de phénylalanine peut augmenter.

#### *Traiter tous les patients avec un régime à teneur réduite en phénylalanine (Phe)*

Tous les patients atteints de PCU actuellement traités par Reddy-Saproptérine devraient également être traités avec un régime à teneur réduite en phénylalanine. L'instauration d'un traitement par Reddy-Saproptérine n'élimine pas la nécessité d'une surveillance adéquate par des professionnels formés pour maintenir l'équilibre sanguin de Phe dans le contexte d'un traitement diététique continu.

#### *Hypophénylalaninémie*

Lors d'études cliniques, quelques patients ont présenté une faible concentration sanguine de Phe. Des enfants de moins de 7 ans, y compris des nourrissons de moins de 1 an, qui ont été traités par le dichlorhydrate de saproptérine à des doses de 10 mg/kg/jour à 20 mg/kg/jour ont présenté des taux plus élevés de faibles concentrations sanguines de Phe par rapport aux enfants plus âgés [voir [7.1](#)

### Populations particulières].

Une exposition prolongée à une faible concentration sanguine de phénylalanine et de tyrosine pendant la première enfance a été associée à un trouble neurodéveloppemental.

#### *Identification des patients qui ne répondent pas au traitement par le dichlorhydrate de saproptérine*

Les patients atteints de PCU ne répondent pas tous au traitement par le dichlorhydrate de saproptérine (réponse biochimique démontrée par une réduction du taux de Phe dans le sang). Dans le cadre de deux essais cliniques à une dose de 20 mg/kg par jour, 56 % à 66 % des patients pédiatriques atteints de PCU ont répondu au traitement par le dichlorhydrate de saproptérine. Dans le cadre d'une étude clinique à une dose de 10 mg/kg par jour, 20 % des patients pédiatriques et adultes atteints de PCU ont répondu au traitement par le dichlorhydrate de saproptérine [voir [14.2 Résultats des études](#)]. La réponse au traitement ne peut pas être prédéterminée par des tests de laboratoire (p. ex. des tests moléculaires). Elle doit être déterminée uniquement par une évaluation thérapeutique du dichlorhydrate de saproptérine [voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)].

### Cardiovasculaire

#### *Utilisation avec des médicaments connus pour modifier la vasorelaxation médiée par l'oxyde nitreux*

La BH4 est un cofacteur de la synthétase de l'oxyde nitrique. Le dichlorhydrate de saproptérine et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) peuvent induire une vasorelaxation, et l'effet additif de l'administration concomitante de saproptérine et d'inhibiteurs de la PDE-5 pourrait entraîner une diminution de la tension artérielle ; toutefois, l'utilisation combinée de ces médicaments n'a pas été évaluée chez les humains.

Procéder avec précaution et surveiller la tension artérielle lors de l'administration de Reddy-Saproptérine avec tous les produits médicinaux causant une vasodilatation, y compris ceux administrés par voie topique, en affectant l'action ou le métabolisme de l'oxyde nitrique (NO), notamment les donneurs classiques de NO (p. ex. la trinitroglycérine (GTN), le dinitrate d'isosorbide (ISDN), le nitroprussiate de sodium (SNP), la molsidomine, les inhibiteurs de la PDE-5 et le minoxidil).

### Endocrinien/métabolisme

#### *Utilisation avec des médicaments connus pour inhiber le métabolisme du folate*

Les médicaments connus pour modifier le métabolisme du folate (p. ex. le méthotrexate, le triméthoprime) et leurs dérivés doivent être utilisés avec précaution pendant le traitement avec Reddy-Saproptérine car ces médicaments peuvent diminuer les taux de BH4 en inhibant l'enzyme dihydroptéridine réductase (DHPR). Bien que l'administration concomitante d'inhibiteurs de la dihydrofolate réductase n'ait pas été étudiée, ces produits médicinaux peuvent nuire au métabolisme de la BH4. Une surveillance plus fréquente de la concentration sanguine de Phe peut être nécessaire lors de l'administration de Reddy-Saproptérine avec des médicaments reconnus pour inhiber le métabolisme du folate.

## **Gastro-intestinal**

### *Gastrites et œsophagites*

Des gastrites et des œsophagites ont été signalées comme étant des effets indésirables graves [voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)]. S'ils ne sont pas traités, ces effets indésirables gastro-intestinaux pourraient entraîner de graves complications, notamment une sténose œsophagienne, un ulcère œsophagien, un ulcère gastrique et des saignements. Ces complications ont été signalées chez des patients qui recevaient le dichlorhydrate de saproptérine. Les patients doivent être surveillés pour des signes et symptômes de ces maladies.

## **Hépatique/biliaire/pancréatique**

### *Utiliser avec précaution chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique*

Les essais cliniques portant sur le dichlorhydrate de saproptérine n'ont pas évalué les patients atteints d'insuffisance hépatique. Les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique doivent bénéficier d'une surveillance étroite pendant le traitement avec Reddy-Saproptérine car des dommages hépatiques ont été associés à une altération du métabolisme de la Phe.

## **Immunitaire**

### *Réactions d'hypersensibilité sévères, y compris de l'anaphylaxie*

Le traitement avec Reddy-Saproptérine est contre-indiqué pour les patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques au dichlorhydrate de saproptérine [voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)]. Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées, y compris de l'anaphylaxie et une éruption cutanée [voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)]. Les signes d'anaphylaxie comprennent une respiration sifflante, de la dyspnée, de la toux, une baisse de la tension artérielle, des bouffées vasomotrices, des nausées et des éruptions cutanées. Si un patient présente une anaphylaxie, il faut interrompre le traitement avec Reddy-Saproptérine et commencer le traitement médical approprié. Le régime alimentaire pauvre en Phe doit être maintenu chez les patients présentant une anaphylaxie.

## **Surveillance et essais de laboratoire**

Les patients traités avec Reddy-Saproptérine doivent être soumis à des mesures fréquentes de leur taux sanguin de Phe et ils doivent recevoir des directives alimentaires de la part d'un diététiste, afin de maintenir leur taux sanguin de Phe dans une plage de valeurs souhaitables.

## **Neurologique**

### *Utiliser avec précaution lors d'une co-administration de Reddy-Saproptérine avec la lévodopa*

Procéder avec précaution lors de l'administration de Reddy-Saproptérine chez des patients qui reçoivent de la lévodopa. Dans le cadre d'un programme de surveillance de l'innocuité post-commercialisation de 10 ans pour une indication autre que pour la PCU utilisant une autre formulation du même ingrédient actif (saproptérine), 3 patients

atteints de troubles neurologiques sous-jacents ont souffert de crises, d'une exacerbation des crises, d'une surstimulation ou d'une irritabilité pendant l'administration concomitante de lévodopa et de saproptérine.

### *Hyperactivité*

Au cours du programme de pharmacovigilance après la commercialisation sur la PCU, certains patients ont présenté une hyperactivité suivant l'administration du dichlorhydrate de saproptérine. Les patients doivent être surveillés pour des signes d'hyperactivité [voir [5 SURDOSAGE](#)].

### *Crises*

Procéder avec précaution lorsque Reddy-Saproptérine est utilisé chez des patients prédisposés aux crises. Des crises et une exacerbation des crises ont été signalées chez ces patients.

### **Rénal**

Les patients atteints d'insuffisance rénale n'ont pas été évalués lors d'essais cliniques. Les patients qui présentent une insuffisance rénale doivent bénéficier d'une surveillance étroite lors du traitement avec Reddy-Saproptérine.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

Le dichlorhydrate de saproptérine n'avait aucun effet sur la fertilité de rats mâles et femelles à des doses orales jusqu'à 400 mg/kg/jour (ce qui correspond à peu près 3 fois la dose clinique humaine de 20 mg/kg, signalée à la surface corporelle) [voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)].

- **Risque tératogène**

Des études sur le développement de la reproduction ont été menées chez le rat à des doses jusqu'à 400 mg/kg/jour et le lapin des doses jusqu'à 600 mg/kg/jour (ce qui correspond à peu près à 3 fois chez le rat et 10 fois chez le lapin la dose clinique humaine de 20 mg/kg/jour, signalée à la surface corporelle). Aucun signe d'effet tératogène n'a été observé chez aucune des espèces. Chez les lapins, une augmentation non statistiquement significative de l'incidence de l'holoprosencéphalie a été observée à une dose de 600 mg/kg/jour. Le transfert placental du dichlorhydrate de saproptérine au fœtus n'a pas été observé chez les rats à la dose orale de 10 mg/kg/jour pendant la grossesse [voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)].

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Chez les lapins, une augmentation non statistiquement significative de l'incidence de l'holoprosencéphalie a été observée à une dose de 600 mg/kg/jour [voir [16 TOXICOLOGIE, NON CLINIQUE](#)].

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Étant donné que les études de reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse humaine, l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse est uniquement préconisée lorsque les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques. L'élévation des taux de Phe chez la femme enceinte est tératogène et peut provoquer d'importants dommages cérébraux et cardiaques congénitaux chez les bébés de mères souffrant de PCU, ce que l'on appelle le syndrome de PCU maternelle. Les données disponibles provenant de l'étude collaborative sur la phénylcétonurie maternelle (Maternal Phenylketonuria Collaborative Study), portant sur 468 grossesses et 331 naissances vivantes chez des femmes atteintes de PCU, ont démontré que l'absence de régulation de la concentration de Phe (supérieure à 600  $\mu\text{mol/L}$ ) est associée à une incidence très élevée de dysmorphie faciale, ainsi que de malformations neurologiques et cardiaques, et d'anomalies de croissance chez les bébés de mères souffrant de PCU. Un contrôle alimentaire adéquat de la concentration de Phe pendant la grossesse est essentiel afin de réduire l'incidence d'un effet tératogène provoqué par la Phe.

La concentration sanguine maternelle en Phe doit par conséquent être strictement contrôlée avant et pendant la grossesse. Si la concentration en Phe maternelle n'est pas strictement contrôlée avant et pendant la grossesse, cela pourrait nuire à la mère et au fœtus. Une restriction de l'apport alimentaire en Phe supervisée par un médecin avant et tout au long de la grossesse constitue le premier choix de traitement dans ce groupe de patientes.

L'utilisation de Reddy-Saproptérine doit uniquement être envisagée dans le cas où un traitement diététique strict ne permet pas de réduire adéquatement la concentration sanguine en Phe. Procéder avec précaution lors d'une prescription de Reddy-Saproptérine à une femme enceinte.

**Travail et accouchement** : Les effets du dichlorhydrate de saproptérine sur le travail et l'accouchement n'ont pas été étudiés. L'utilisation de Reddy-Saproptérine pendant le travail et l'accouchement n'est pas recommandée.

### 7.1.2 Allaitement

Le dichlorhydrate de saproptérine est excrété dans le lait des rats traités par voie intraveineuse mais pas par voie orale. Nous ignorons si la saproptérine est excrétée dans le lait maternel humain. En raison du risque de réactions indésirables graves à la saproptérine encouru par les nourrissons allaités et du potentiel tumorigène de la saproptérine démontré lors de l'étude de carcinogénicité chez le rat, Reddy-Saproptérine ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### 7.1.3 Enfants

Des patients pédiatriques atteints de PCU, âgés de 1 mois à 16 ans, ont été traités par le dichlorhydrate de saproptérine dans le cadre d'études cliniques [voir [14.2 Résultats d'études](#)]. L'innocuité et l'efficacité du dichlorhydrate de saproptérine

n'ont pas été établies chez les nourrissons de moins de 1 mois.

Les enfants de moins de 7 ans, y compris les nourrissons de moins de 1 an, traités par le dichlorhydrate de saproptérine courent un risque accru de présenter une faible concentration de Phe par rapport aux enfants plus âgés [voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)]. Des analyses sanguines fréquentes sont recommandées chez les patients pédiatriques pour maintenir un bon contrôle du taux de Phe dans le sang [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

#### **7.1.4 Personnes âgées**

Les études cliniques portant sur le dichlorhydrate de saproptérine chez des patients atteints de PCU n'ont inclus aucun patient âgé de plus de 50 ans. On ignore si les patients plus âgés répondent différemment au dichlorhydrate de saproptérine par rapport aux patients plus jeunes.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

L'innocuité du dichlorhydrate de saproptérine a été évaluée lors de 7 études cliniques chez des patients atteints de PCU (âgés de 1 mois à 50 ans).

Au cours des essais cliniques (PKU-001, PKU-003, PKU-004, PKU-006), 579 patients atteints de PCU ont reçu du dichlorhydrate de saproptérine à des posologies comprises entre 5 et 20 mg/kg/jour, avec des durées de traitement allant de 1 à 30 semaines. Les patients étaient âgés de 4 à 49 ans. La population de patients était presque uniformément répartie en termes de sexe et environ 95 % des patients étaient caucasiens. Aucun décès n'a été signalé. Parmi les patients traités avec le dichlorhydrate de saproptérine, plus de la moitié (310 ; 54 %) ont déclaré au moins un événement indésirable (EI). Cinq patients (1 %) ont déclaré les effets indésirables graves (EIG) suivants (indépendamment de la relation établie avec le traitement) : appendicite, infections des voies urinaires, maladie du reflux gastroœsophagien, lésion de la moelle épinière, fracture du tibia, infection à streptocoques et carcinome testiculaire. Les EI les plus fréquemment déclarés (chez  $\geq 2$  % des patients traités avec le dichlorhydrate de saproptérine) étaient : céphalées (13 %), diarrhée (6 %), douleurs abdominales (6 %), infections des voies respiratoires supérieures (5 %), douleurs pharyngolaryngées (5 %), vomissements (4 %) et nausées (4 %). Aucun patient traité avec le dichlorhydrate de saproptérine n'a interrompu le traitement en raison d'un EI pendant les essais cliniques.

Au cours d'une étude ouverte (SPARK, n = 56) chez des enfants âgés de 2 mois à moins de 4 ans au moment de leur inscription et ayant reçu un traitement par le dichlorhydrate de saproptérine à une dose de 10 à 20 mg/kg/jour pendant 26 semaines, les EIG suivants ont été signalés chez des patients traités par le dichlorhydrate de saproptérine : gastro-entérites, éruptions cutanées, surdosage et stomatite. Environ 30 % des 27 patients pédiatriques traités par le dichlorhydrate de saproptérine ont éprouvé des effets indésirables et les plus fréquents étaient une « diminution des taux d'acides aminés » (hypophénylalaninémie), des vomissements et une rhinite. De faibles taux sanguins de Phe ont également été signalés dans une autre

étude ouverte (PKU-015) chez des enfants âgés de 1 mois à moins de 7 ans au moment de leur sélection et ayant reçu un traitement par le dichlorhydrate de saproptérine à une dose de 20 mg/kg/jour pendant un maximum de 6 mois [voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)].

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux d'effets indésirables lors d'une utilisation réelle.

Lors de deux essais contrôlés contre placebo, menés à double insu (PKU-003 et PKU-006), 74 patients ont été traités avec le dichlorhydrate de saproptérine et 59 patients ont reçu un placebo. Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition au dichlorhydrate de saproptérine de 74 patients atteints de PCU, à des posologies de 10 à 20 mg/kg/jour pendant 6 à 10 semaines. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients recevant le dichlorhydrate de saproptérine (64 %) était semblable à celle signalée chez les patients recevant le placebo (71 %).

Le tableau 4 indique les événements indésirables survenus à la suite du traitement chez plus d'un patient ( $\geq 2$  %) traité avec le dichlorhydrate de saproptérine au cours des études cliniques contrôlées par placebo et à double insu décrites ci-dessus.

**Tableau 4 : Résumé des événements indésirables par terme privilégié survenant chez  $\geq 2$  % des patients traités avec le dichlorhydrate de saproptérine au cours des études cliniques contrôlées portant sur le dichlorhydrate de saproptérine (PKU-003 and PKU-006)**

Terme privilégié MedDRA	Placebo (n = 59)	Dichlorhydrate de saproptérine (n = 74)
Nombre de patients signalant au moins un EI	42 (71,2 %)	47 (63,5 %)
Céphalées	8 (13,6 %)	11 (14,9 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	14 (23,7 %)	9 (12,2 %)
Rhinorrhée	0	8 (10,8 %)
Douleur pharyngolaryngée	1 (1,7 %)	7 (9,5 %)
Diarrhée	3 (5,1 %)	6 (8,1 %)
Vomissements	4 (6,8 %)	6 (8,1 %)
Toux	3 (5,1 %)	5 (6,8 %)
Pyrexie	4 (6,8 %)	5 (6,8 %)
Douleurs abdominales	5 (8,5 %)	4 (5,4 %)
Contusions	1 (1,7 %)	4 (5,4 %)
Éruptions cutanées	4 (6,8 %)	4 (5,4 %)
Congestion nasale	0	3 (4,1 %)
Douleurs dorsales	3 (5,1 %)	2 (2,7 %)
Diminution de l'appétit	0	2 (2,7 %)

Terme privilégié MedDRA	Placebo (n = 59)	Dichlorhydrate de saproptérine (n = 74)
Érythème	0	2 (2,7 %)
Excoriation	0	2 (2,7 %)
Fatigue	3 (5,1 %)	2 (2,7 %)
Infections	0	2 (2,7 %)
Lymphadénopathie	0	2 (2,7 %)
Otite externe	0	2 (2,7 %)
Pharyngite	1 (1,7 %)	2 (2,7 %)
Infection à streptocoques	3 (5,1 %)	2 (2,7 %)
Douleurs dentaires	0	2 (2,7 %)
Infection des voies urinaires	0	2 (2,7 %)

Au cours d'essais cliniques ouverts non contrôlés (PKU-001 et PKU-004), lors desquels tous les patients ont reçu du dichlorhydrate de saproptérine à doses de 5 à 20 mg/kg/jour, le type et la fréquence des EI étaient semblables à ceux signalés lors des essais cliniques contrôlés par placebo et menés à double insu.

Au cours d'une étude d'extension ouverte additionnelle portant sur le dichlorhydrate de saproptérine (PKU-008), 111 patients atteints de PCU ont été traités avec le dichlorhydrate de saproptérine à une posologie comprise entre 5 mg/kg/jour et 20 mg/kg/jour afin de réguler la concentration sanguine en Phe pendant 18 mois supplémentaires, en plus de leur exposition dans des études cliniques précédentes. Aucun décès n'a été signalé. Quatre patients ont signalé des EIG (3 cas non liés et 1 cas potentiellement lié de maladie du reflux gastroœsophagien). Deux patients ont quitté l'étude en raison d'un EI (difficulté à se concentrer et diarrhée intermittente). Les résultats cliniques de laboratoire, les mesures des signes vitaux et les examens physiques n'ont révélé aucun signe d'EI significatif sur le plan clinique et découlant du traitement avec le dichlorhydrate de saproptérine. Aucun nouveau signal d'alarme n'a été détecté au cours de cette étude de prolongation.

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Deux autres études chez des enfants âgés de 1 mois à 6 ans ont été menées. SPARK (n = 56) était une étude ouverte contrôlée au cours de laquelle 27 patients pédiatriques (2 mois à <4 ans) atteints de PCU ont reçu du dichlorhydrate de saproptérine à une dose de 10 mg/kg/jour ou 20 mg/kg/jour en plus d'être traités avec un régime à teneur réduite en Phe pendant 26 semaines. PKU-015 (n = 65) était une étude ouverte non contrôlée au cours de laquelle 65 patients pédiatriques (âgés de 1 mois à moins de 7 ans au moment de la sélection) ont reçu du dichlorhydrate de saproptérine à une dose de 20 mg/kg/jour en plus d'être traités avec un régime à teneur réduite en Phe sur une durée allant jusqu'à 6 mois.

Au cours de l'étude SPARK, une hypophénylalaninémie (aussi appelée « diminution des taux d'acides aminés ») a été observée chez 37 % des patients dans le groupe traité par le dichlorhydrate de saproptérine et avec un régime à teneur réduite en Phe par rapport à 33 % dans le groupe traité seulement avec le régime à teneur réduite en Phe. Au cours de l'étude PKU-015, 87,7 % des patients traités par le dichlorhydrate de

saproptérine ont eu une concentration sanguine de Phe inférieure à 120 mcmol/L à un certain moment au cours de l'étude, où la concentration la plus élevée a été observée chez ceux âgés de moins de 1 an au cours des 4 premières semaines de traitement [voir 14.2 Résultats des études].

Au cours de l'étude SPARK, une diminution moyenne supérieure du taux de plaquettes a été observée entre le début de l'étude et la semaine 26 chez les patients de moins de 12 mois traités par le dichlorhydrate de saproptérine par rapport aux patients traités seulement avec un régime à teneur réduite en Phe. Aucun effet indésirable associé à une diminution du nombre de plaquettes n'a été observé au cours de l'étude. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Les études SPARK et PKU-015 ont été poursuivies dans le cadre de périodes de prolongation à long terme. Lors de la période de prolongation de l'étude SPARK, 51 patients ont été traités sur une période allant jusqu'à 3 ans, et la totalité des 51 patients ont fait partie de la population de l'évaluation de l'innocuité. La durée de la période de prolongation de l'étude PKU-015 était de 7 ans et elle comprenait 65 patients. La totalité des 65 patients ont fait partie de la population de l'évaluation de l'innocuité. Les types et l'incidence de réactions indésirables au médicament (RIM) signalés dans ces études de prolongation étaient comparables à ceux signalés pendant les études à court terme (26 semaines pour l'étude SPARK et jusqu'à 6 mois pour l'étude PKU-015).

Les effets indésirables signalés pendant les périodes de prolongation des études SPARK et PKU-015 étaient semblables en matière de type et de fréquence à ceux observés dans le cadre d'autres essais cliniques, à l'exception de l'ajout des effets indésirables suivants considérés comme étant associés au dichlorhydrate de saproptérine par le chercheur (EIM) et qui n'apparaissent pas dans la liste de la section Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques :

#### **Les RIM signalées chez ≥ 2 % des patients**

**Affections gastro-intestinales** : inconfort abdominal, ulcération de la bouche

**Infections et infestations** : rhinite, gastro-entérite

**Investigations** : augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang, diminution du taux d'acides aminés

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : dysphonie

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Les effets indésirables signalés à des taux entre > 1 % et < 2 % des patients et à des taux ≤ 1 % des patients dans les essais cliniques décrits ci-dessus (études PKU-001, PKU-003, PKU-004, PKU-006, and PKU-008) sont présentés ci-dessous.

#### **Effets indésirables signalés chez > 1 % à < 2 % des**

**patients Affections gastrointestinales** : flatulence,

selles fréquentes **Troubles du métabolisme et de la**

**nutrition** : baisse de l'appétit **Troubles du système**

**nerveux** : étourdissements, hyperréflexie

## **Effets indésirables signalés chez ≤ 1 % des patients**

### **Affections hématologiques et du système lymphatique :**

lymphadénopathie, neutropénie **Affections cardiaques :** murmure

cardiaque, élévation de la fréquence cardiaque **Affections congénitales,**

**familiales et génétiques :** ichtyose

**Affections oculaires :** douleur oculaire, augmentation de la production lacrymale

**Affections gastro-intestinales :** distension abdominale, douleur dans le bas de l'abdomen, douleur dans le haut de l'abdomen, sensibilité abdominale, selles anormales, constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, saignement gingival, douleur gingivale, hématochézie, hémorroïdes, haut-le-cœur, gêne gastrique, spasme de la langue, reflux gastro-œsophagien pathologique (GERD), ulcère épigastrique

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** asthénie, gêne thoracique, frissons, augmentation de l'énergie, sensation de chaleur, syndrome pseudo-grippal, irritabilité, malaise, œdème périphérique, pyrexie, douleur sus-pubienne, soif

**Infections et infestations :** infection de l'oreille, infection oculaire, zona, orgelet, grippe, infection des voies aériennes inférieures, rhinopharyngite, pharyngite, sinusite, infection à streptocoques, abcès dentaire, infection des voies aériennes supérieures, infection des voies urinaires

**Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** contusion, excoriation

**Investigations :** augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation du taux sanguin d'acides aminés, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de la cholestérolémie, augmentation de la déshydrogénase lactique sanguine, augmentation de l'uricémie, augmentation du nombre d'éosinophiles sanguins, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, glycosurie, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes, protéinurie, couleur anormale de l'urine, diminution du nombre de leucocytes

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** anorexie, polydipsie

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** arthralgie, dorsalgie, fatigue musculaire, myalgie, douleur dans le cou, douleur dans la mâchoire

**Affections du système nerveux :** céphalée en grappe, trouble de l'attention, dysgueusie, dysgraphie, hypersomnie, léthargie, migraine, hyperactivité psychomotrice, céphalée de la sinusite, somnolence, syncope, tremblements, convulsions

**Affections psychiatriques :** agitation, état confus, distractibilité, trouble émotionnel, insomnie, augmentation de la libido, altération de l'humeur, crise de panique, paranoïa, trouble du sommeil

**Affections du rein et des voies urinaires :** impériosité mictionnelle, pollakiurie, polyurie, néphrolithiase

**Affections des organes de reproduction et du sein** : trouble menstruel, hémorragie vaginale

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : asthme, toux, épistaxis, congestion nasale, congestion des voies aériennes, rhinorrhée, éternuements, irritation de la gorge

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : kyste dermique, dermatite allergique, sécheresse cutanée, érythème multiforme, exanthème, éruption érythémateuse, éruption maculo-papuleuse, éruption prurigineuse, anomalie de l'odeur corporelle

**Affections vasculaires** : bouffées de chaleur, refroidissement des extrémités

### 8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

Les effets indésirables signalés à des taux entre > 1 % et < 2 % des patients pendant les périodes de prolongation des études SPARK and PKU-015, et qui ne sont pas déjà cités ailleurs dans cette section Effets indésirables observés dans les essais cliniques, sont présentés ci-dessous :

#### Les EI signalés chez > 1 % à < 2 % des patients

**Troubles de la vue** : vision floue

**Investigations** : diminution du taux de calcium dans le sang, diminution du taux de dioxyde de carbone

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** :

hyponatrémie **Troubles psychiatriques** : colère,

vomissements psychogènes **Troubles rénaux et**

**urinaires** : énurésie

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : changements de couleur des cheveux

### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

#### Conclusions de l'essai clinique

**Tableau 5 : Modifications anormales significatives sur le plan clinique des résultats des essais hématologiques signalées chez les patients traités avec le dichlorhydrate de saproptérine (PKU-001, PKU-003, PKU-004 et PKU-006)**

Paramètre Critère notable (plages de référence)	Études contrôlées		Tous les patients traités avec le Dichlorhydrate de saproptérine (n = 579)
	Placebo (n = 59)	Dichlorhydrate de saproptérine (n = 74)	

Paramètre Critère notable (plages de référence)	Études contrôlées		Tous les patients traités avec le Dichlorhydrate de saproptérine (n = 579)
	Placebo (n = 59)	Dichlorhydrate de saproptérine (n = 74)	
Nombre de patients soumis aux essais de laboratoire	59	74	578
<b>Hématocrite</b>			
augmentation > 20 % par rapport à la base de référence et $\geq 1,3 \times \text{LSN}$ (34,9 ~ 44,5 %)	-	-	1 (0,2 %)
<b>Leucocytes</b>			
diminution > 30 % par rapport à la base de référence et $\leq 0,6 \times \text{LIN}$ (3,4 ~ $10,5 \times 10^9/\text{L}$ )	-	-	1 (0,2 %)
augmentation > 25 % par rapport à la base de référence et $> 1,5 \times \text{LSN}$ (3,4 ~ $10,5 \times 10^9/\text{L}$ )	-	-	1 (0,2 %)
<b>Éosinophiles (%)</b>			
augmentation > 100 % par rapport à la base de référence et $> 3 \times \text{LSN}$ (1 ~ 4 %)	-	-	1 (0,2 %)
<b>Lymphocytes (%)</b>			
diminution > 10 % par rapport à la base de référence et $< 0,2 \times \text{LIN}$ (17 ~ 42 %)	-	-	1 (0,2 %)
<b>Neutrophiles (nombre)</b>			
diminution > 5 % par rapport à la base de référence et $< 0,5 \times \text{LIN}$ (1,5 ~ $8 \times 10^9/\text{L}$ )	2 (3,4 %)	2 (2,7 %)	2 (0,3 %)
$> 1,6 \times \text{LSN}$ (1,5 ~ $8 \times 10^9/\text{L}$ )	-	-	8 (1,4 %)
<b>Plaquettes</b>			
Toute diminution par rapport à la base de référence et $< 0,6 \times \text{LIN}$ (150 ~ $450 \times 10^9/\text{L}$ )	-	-	4 (0,7 %)
augmentation $\geq 100$ % par rapport à la base de référence et $> 2 \times \text{LSN}$ (150 ~ $450 \times 10^9/\text{L}$ )	1 (1,7 %)	-	-

LIN= Limite inférieure de la normale ; LSN= Limite supérieure de la normale

**Tableau 6 : Modifications anormales significatives sur le plan clinique des résultats de chimie clinique signalées chez les patients traités avec le dichlorhydrate de saproptérine (PKU-001, PKU-003, PKU-004 et PKU- 006)**

Paramètre Critère notable (plages de référence)	Études contrôlées		Tous les patients traités avec le dichlorhydrate de saproptérine (n = 579)
	Placebo (n = 59)	Dichlorhydrate de saproptérine (n = 74)	
Nombre de patients soumis aux essais de laboratoire	59	74	578

Paramètre Critère notable (plages de référence)	Études contrôlées		Tous les patients traités avec le dichlorhydrate de saproptérine (n = 579)
	Placebo (n = 59)	Dichlorhydrate de saproptérine (n = 74)	
<b>Phosphatase alcaline</b>			
Toute diminution par rapport à la base de référence et < 0,4 x LIN (138 ~ 511 U/L)	-	-	1 (0,2 %)
<b>ALAT</b>			
Augmentation > 20 % par rapport à la base de référence et > 3 x LSN (0 ~ 45 U/L)	-	-	6 (1,0 %)
<b>ASAT</b>			
Augmentation > 50 % par rapport à la base de référence et > 2 x LSN (0 ~ 40 U/L)	1 (1,7 %)	-	3 (0,5 %)
<b>GGT</b>			
Augmentation > 10 % par rapport à la base de référence et > 3 x LSN (6 ~ 37 U/L)	-	1 (1,4 %)	3 (0,5 %)
<b>Glucose</b>			
< 0,5 x LIN (70 ~ 100 mg/dL)	-	-	1 (0,2 %)
<b>LDH</b>			
< 0,1 x LIN (145 ~ 345 U/L)	-	-	1 (0,2 %)
<b>Potassium</b>			
> 1,2 x LSN (3,6 ~ 5 mmol/L)	-	1 (1,4 %)	3 (0,5 %)
<b>Bilirubine totale</b>			
Augmentation > 5 % par rapport à la base de référence et > 2,5 x LSN (0,1 ~ 1 mg/dL)	-	-	2 (0,3 %)
<b>Cholestérol total</b>			
Augmentation > 10 % par rapport à la base de référence et > 1,25 x ULN (0 ~ 239 mg/dL)	-	-	2 (0,3 %)

LIN = Limite inférieure de la normale; LSN = Limite supérieure de la normale

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables déclarés ci-dessous ont été déterminés pendant l'utilisation du dichlorhydrate de saproptérine après sa commercialisation. Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence avec exactitude ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

**Affections oculaires :** œdème de la paupière

**Affections gastro-intestinales :** douleur abdominale, dyspepsie, ulcère épigastrique, gastrite, GERD, nausées, douleur œsophagienne, trouble œsophagien, œsophagite, haut-le-cœur, vomissements  
**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** œdème périphérique

**Affections du système immunitaire :** anaphylaxie, hypersensibilité

**Infections et infestations :** pharyngite

**Troubles neurologiques :** convulsions, hyperactivité [voir [5 SURDOSAGE](#)]

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux, dyspnée, douleur oropharyngée, gorge serrée

**Rénal** : néphrolithiase

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : éruption cutanée, urticaire

**Affections vasculaires** : pâleur

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

#### *Étude clinique*

Chez des sujets adultes en bonne santé, l'administration d'une dose unique de dichlorhydrate de saproptérine dissoute dans de l'eau à la dose thérapeutique maximale de 20 mg/kg n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de 0,5 mg de digoxine (substrat de la P-gp) administrée en concomitance. Les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine n'ont pas été évaluées lors de l'administration de dichlorhydrate de saproptérine en comprimés, connu pour augmenter la  $C_{max}$ .

#### *Étude in vitro*

Le potentiel du dichlorhydrate de saproptérine d'induire ou d'inhiber des enzymes cytochromes P450 a été évalué dans le cadre d'études *in vitro* qui ont démontré que le dichlorhydrate de saproptérine n'a pas inhibé la CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4/5, ni induit la CYP 1A2, 2B6 ou 3A4/5. Le dichlorhydrate de saproptérine n'a pas inhibé les transporteurs OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 et MATE2-K. Le potentiel du dichlorhydrate de saproptérine d'inhiber l'OATP1B1 et l'OATP1B3 n'a pas été étudié adéquatement.

*In vitro*, le dichlorhydrate de saproptérine inhibe la P-gp et la protéine résistante au cancer du sein (breast cancer resistance protein, BCRP). Une concentration intestinale de dichlorhydrate de saproptérine plus élevée est nécessaire pour inhiber la BCRP par comparaison à la P-gp puisque la puissance d'inhibition pour la BCRP ( $IC_{50} = 267$  mcM) est inférieure à celle pour la P-gp ( $IC_{50} = 158$  mcM) *in vitro*. Le potentiel d'une augmentation clinique significative de l'exposition systémique des substrats de la BCRP par le dichlorhydrate de saproptérine demeure indéterminé.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions potentielles en termes de risques comportementaux individuels n'ont pas été établies.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction.

**Tableau 7 : Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles**

Médicaments administrés en concomitance	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments causant une vasodilatation, y compris ceux administrés par voie topique, en affectant l'action ou le métabolisme de l'oxyde nitrique (NO), notamment les donneurs classiques de NO (p. ex. GTN, ISDN, SNP, molsidomine), les inhibiteurs de la PDE-5 (sildenafil, vardenafil, or tadalafil) et le minoxidil.	T	Baisse de la pression artérielle	<p>Procéder avec précaution lors de l'utilisation concomitante de Reddy-Saproptérine avec tous les produits médicinaux causant une vasodilatation.</p> <p>Surveiller la tension artérielle lors de l'administration de Reddy-Saproptérine avec des médicaments modifiant la vaso-relaxation médiée par l'oxyde nitrique (p. ex. inhibiteurs de la PDE-5).</p> <p>L'association de ces médicaments n'a pas été évaluée chez l'homme [voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>].</p>
Les médicaments connus pour modifier le métabolisme du folate (p. ex. le méthotrexate) et leurs dérivés	T	Diminution des taux de BH4 en inhibant la DHPR	Procéder avec précautions lors de l'administration de Reddy-Saproptérine aux patients qui reçoivent des médicaments connus pour modifier le métabolisme du folate [voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ].
Lévopoda	É	Convulsions, exacerbation des convulsions, surstimulation ou irritabilité	Procéder avec précautions lors de l'administration de Reddy-Saproptérine aux patients qui reçoivent de la lévopoda [voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ].
Médicaments qui sont des substrats de la BCRP (p. ex. la rosuvastatine)	Étude <i>in vitro</i>	L'administration concomitante de Reddy-Saproptérine peut augmenter l'exposition systémique aux médicaments qui sont des substrats de la BCRP	Procéder avec précaution lors de l'administration de Reddy-Saproptérine aux patients qui reçoivent en concomitance des substrats de la BCRP.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

Le dichlorhydrate de saproptérine est une formulation de synthèse de la BH4, le cofacteur de l'enzyme phénylalanine hydroxylase (PAH). La PAH hydroxyle la Phe par le biais d'une réaction d'oxydation pour former la tyrosine. Chez les patients atteints de PCU, l'activité de la PAH est inexistante ou déficiente. Le traitement par le BH4 peut activer l'enzyme PAH résiduelle, améliorer le métabolisme oxydatif de la Phe et diminuer le taux de Phe chez certains patients.

## 10.2 Pharmacodynamie

Chez les patients atteints de PCU qui répondent au traitement par la BH4, le taux sanguin de Phe diminue moins de 24 heures après une seule administration de dichlorhydrate de saproptérine, bien que l'effet maximal sur le taux de Phe puisse nécessiter un mois ou davantage, en fonction du patient. Une seule dose quotidienne de dichlorhydrate de saproptérine est adéquate pour stabiliser le taux de Phe sur une période de 24 heures. Douze patients répondant à la BH4 ont vu leur taux sanguin de Phe diminuer pour atteindre une plage comprise entre 516 et 986  $\mu\text{mol/L}$  (moyenne :  $747 \pm 152,6 \mu\text{mol/L}$ ) et leur taux sanguin de Phe est resté stable pendant une période de 24 heures suite à la prise d'une dose matinale quotidienne de 10 mg/kg/jour. Le taux sanguin de Phe est resté stable pendant une période d'observation de 24 heures. Aucune augmentation significative du taux sanguin de Phe n'a été observée par suite de la prise d'aliments durant toute la période de 24 heures.

### *Effet du dichlorhydrate de saproptérine sur l'intervalle QTc*

Une étude randomisée, contrôlée, avec placebo et traitement actif, croisée avec quatre permutations pour l'évaluation de l'ECG a été effectuée sur 56 sujets adultes en santé. Les sujets ont reçu des doses uniques de 20 mg/kg et 100 mg/kg de saproptérine par voie orale. La dose thérapeutique de saproptérine de 20 mg/kg a causé un raccourcissement statistiquement significatif du QTc ( $QT/RR^{0,37}$ ) 3 et 6 heures après la dose, avec un écart maximum moyen du placebo de -2,6 (90 % IC -4,6, -0,6) ms noté 3 heures après la dose. À la dose supra-thérapeutique de 100 mg/kg, saproptérine a causé un raccourcissement statistiquement significatif du QTc de 2 à 6 heures après la dose inclusivement, et après 10 heures, avec un écart maximum moyen du placebo de -8,2 (90 % IC -10,4, -6,0) ms noté 4,5 heures après la dose.

À la dose thérapeutique de 20 mg/kg, saproptérine n'a eu aucun effet sur le rythme cardiaque. À la dose supra-thérapeutique de 100 mg/kg, le rythme cardiaque était significativement plus rapide de 3 à 4,5 heures après la dose, avec un écart maximum moyen du placebo de 4,0 (90 % IC 2,8, 5,2) bpm noté 3,5 heures après la dose. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 8 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques du dichlorhydrate de saproptérine chez des sujets sains lors d'une administration non à jeun sous une forme dissoute dans l'eau ou avalée intacte**

	<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL)	<b>t<sub>1/2</sub></b> (h)	<b>T<sub>max</sub></b> (h) (intervalle)	<b>ASC<sub>0-t</sub></b>
<b>Dose unique moyenne</b>				
<b>Étude PKU-005</b> Comprimé 100 mg voie orale 10 mg/kg Non à jeun Dissous dans de l'eau	99,4 ± 38,8	2,97 ± 0,84	5 (3-6)	557 ± 169
<b>Étude PKU-009</b> Comprimé 100 mg voie orale 10 mg/kg Non à jeun Comprimé avalé intact	121 ± 33,6	4,28 ± 2,79	4,0 (1-5)	709 ± 221
<b>Étude PKU-013</b> Comprimés de 100 mg voie orale Administration non à jeun Comprimé avalé intact	105 ± 32,1	2,80 ± 1,05	4,5 (2-5)	752 ± 307

### Absorption

Des études menées chez des volontaires sains ont montré une absorption comparable du dichlorhydrate de saproptérine lorsque les comprimés sont dissous dans de l'eau ou du jus d'orange et sont pris en condition de jeûne. L'administration de comprimés dissous après un repas riche en graisses et très calorique a entraîné une augmentation de 84 % de la C<sub>max</sub> et de 87% de la ASC (dissolution dans l'eau). Il existait cependant une importante variabilité entre les valeurs de C<sub>max</sub> et de la ASC individuelles chez les sujets, selon le mode d'administration et les prises alimentaires. Au cours des essais cliniques du dichlorhydrate de saproptérine, le médicament a été administré le matin sous forme de comprimé dissous sans égard aux repas.

L'étude PKU-013 effectuée sur des adultes en bonne santé recevant 10 mg/kg de dichlorhydrate de saproptérine a démontré que, sous des conditions d'administration à jeun, le niveau d'absorption d'un comprimé intact était de 40 % supérieur à celui d'un

comprimé dissous, basé sur l'ASC0-t. D'autre part, le niveau d'absorption de comprimés intacts était approximativement 43% plus élevé avec des aliments que lorsque le patient était à jeun, basé sur l'ASC0-t.

La biodisponibilité absolue ou la biodisponibilité chez l'humain après une administration orale est inconnue.

Une analyse de la pharmacocinétique de la saproptérine dans une population de patients âgés de 1 mois à 49 ans a montré que le poids corporel est l'unique covariable affectant considérablement la clairance ou le volume de distribution, ce qui soutient une posologie basée sur le poids corporel [voir [Tableau 9](#)]. La pharmacocinétique chez les patients de < 1 mois et de > 49 ans n'a pas été étudiée.

**Tableau 9 : Clairance plasmatique apparente en fonction de l'âge**

Paramètre	0 à < 1 an* (n = 10)	1 à < 6 ans* (n = 57)	6 à < 12 ans† (n = 23)	12 à < 18 ans† (n = 24)	≥ 18 ans† (n = 42)
<b>CL/F (L/h/kg)</b>					
<b>Moyenne ± é.t. (Médiane)</b>	81,5 ± 92,4 (53,6)	50,7 ± 20,1 (48,4)	51,7 ± 21,9 (47,4)	39,2 ± 9,3 (38,3)	37,9 ± 20,2 (31,8)

\*Évalué à une posologie de 20 mg/kg/jour

†Évalué à une posologie de 5, 10 ou 20 mg/kg/jour

### Distribution :

Dans le plasma humain (*in vitro*), le taux de liaison protéinique est demeuré constant (22 à 34%) dans la gamme de concentrations des niveaux endogènes (environ 3 à 10 ng/mL). Toutefois, lorsque le niveau a excédé 50 ng/mL, le taux de liaison protéinique a diminué à 10 % ou moins.

### Métabolisme :

La saproptérine est une forme synthétique de la tétrahydrobioptérine (BH4) qui devrait être métabolisée et recyclée par les mêmes enzymes endogènes. La BH4 endogène *in vivo* est convertie en dihydrobioptérine quinonique et métabolisée en dihydrobioptérine et bioptérine. Les enzymes dihydrofolate réductase et dihydrobioptérine réductase sont responsables du métabolisme et du recyclage de la BH4.

### Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne chez les patients atteints de PCU a été d'environ 6,7 heures (variant entre 3,9 et 17 h), ce qui était comparable aux valeurs observées chez les sujets en bonne santé (variant entre 3,0 et 5,3 h).

Il existe peu de preuves suggérant une accumulation médicamenteuse à la dose quotidienne la plus élevée (20 mg/kg).

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Sexe** : La pharmacocinétique du dichlorhydrate de saproptérine n'a pas été modifiée par le sexe.
- **Polymorphisme génétique** : L'influence des polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique du dichlorhydrate de saproptérine n'a pas été étudiée.
- **Origine ethnique** : La pharmacocinétique du dichlorhydrate de saproptérine n'a pas été modifiée par l'origine ethnique.
- **Insuffisance hépatique** : Aucun patient atteint d'insuffisance hépatique n'a été évalué dans le cadre d'essais cliniques avec le dichlorhydrate de saproptérine. Surveiller les tests de la fonction hépatique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique recevant du dichlorhydrate de saproptérine, puisque des lésions hépatiques ont été associées au déficit du métabolisme de la Phe [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].
- **Insuffisance rénale** : Aucun patient atteint d'insuffisance rénale n'a été évalué dans le cadre d'essais cliniques. Surveiller attentivement les patients atteints d'insuffisance rénale lors de l'administration du dichlorhydrate de saproptérine [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

*Poudre pour solution orale :*

Conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C [consulter le chapitre Température ambiante contrôlée dans l'USP]. Protégez de l'humidité.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière n'est requise.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

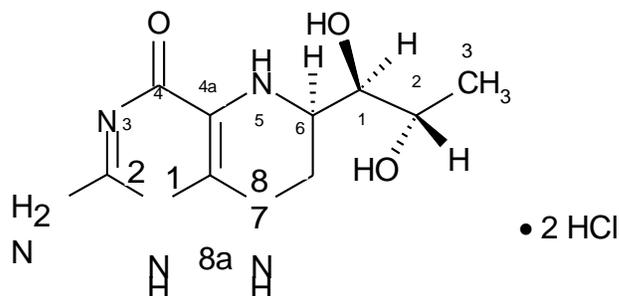
### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : dichlorhydrate de saproptérine

Nom chimique : dichlorhydrate de (6R)-2-amino-6-[(1R,2S)-1,2-dihydroxypropyl]-5,6,7,8- tétrahydro-4(1H)-ptéridinone

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·2HCl – 314,17 g/mol



Formule de structure :

**Propriétés physicochimiques** : Le dichlorhydrate de saproptérine, l'ingrédient pharmaceutique actif de Reddy-Saproptérine (poudre de dichlorhydrate de saproptérine pour solution orale), est une préparation de synthèse du sel de dichlorhydrate présent dans la tétrahydrobioptérine naturelle (BH<sub>4</sub>). Le dichlorhydrate de saproptérine est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Le dichlorhydrate de saproptérine est soluble dans un mélange d'eau et d'alcool, ainsi que dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), le diméthylformamide et l'eau, et est légèrement soluble dans l'éthanol. Il fond (avec décomposition) entre 231 et 241 °C. Plusieurs formes polymorphes ont été identifiées; cependant, la substance pharmaceutique est fabriquée sous un unique polymorphe anhydre stable.

#### Caractéristiques du produit :

La 6R-BH<sub>4</sub> (tétrahydrobioptérine) est la ptéridine naturelle, 6R-L-érythro-5,6,7,8-tétrahydrobioptérine (6R- THBP) qui est uniquement active sur le plan biochimique sous la forme de l'énantiomère R.

La 6R-BH<sub>4</sub> est un cofacteur endogène pour une diversité d'enzymes, y compris la phénylalanine-4 hydroxylase (PAH). La BH<sub>4</sub> active le fonctionnement de l'enzyme PAH mutée, en favorisant l'oxydation de la phénylalanine (Phe) en tyrosine, ce qui permet de diminuer les taux sanguins de Phe.

Le dichlorhydrate de saproptérine est une formulation de synthèse de la 6R-BH<sub>4</sub>, développée pour le traitement par voie orale de la HPA chez les patients atteints de PCU. Comme la BH<sub>4</sub> naturelle, les formulations de saproptérine se sont avérées capables d'activer la PAH endogène et de restaurer en partie le métabolisme oxydatif de la Phe, en ayant pour conséquence la diminution du taux sanguin de Phe chez les patients atteints de PCU.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

**Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques contrôlés pour une phénylcétonurie**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PKU-003	Multicentrique, internationale, randomisée, menée à double insu contre placebo	Dichlorhydrate de saproptérine à 10 mg/kg ou placebo, voie orale, une fois par jour pendant 6 semaines	Patients atteints de PCU (n = 88) 41 sous dichlorhydrate de saproptérine 47 sous placebo	20 ans (de 8 à 49 ans)	51 H/37 F
PKU-006	Multicentrique, randomisée, menée à double insu contre placebo	Dichlorhydrate de saproptérine à 20 mg/kg ou placebo, voie orale, une fois par jour pendant 10 semaines	Patients atteints de PCU (n = 45) 33 sous dichlorhydrate de saproptérine 12 sous placebo	8 ans (de 4 à 12 ans)	26 H/19 F

**Tableau 11 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques en ouvert pour une phénylcétonurie**

Numéro de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PKU-001	Multicentrique, ouverte	Dichlorhydrate de saproptérine à 10 mg/kg, voie orale, une fois par jour pendant 8 jours	Patients atteints de PCU (n = 489)	22 ans (de 8 à 48 ans)	235 H/254 F
PKU-004	Multicentrique, ouverte	Dichlorhydrate de saproptérine à 5, 10 ou 20 mg/kg, voie orale, une fois par jour pendant 22 semaines	Patients atteints de PCU (n = 80)	20 ans (de 8 à 49 ans)	47 H/33 F

Numéro de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PKU-008	Étude de prolongation multicentrique, ouverte	Dichlorhydrate de saproptérine, 5 à 20 mg/kg (commençant à la dernière dose prescrite de PKU-004 et à 20 mg/kg de PKU-006), voie orale, une fois par jour pendant 3 ans, ou jusqu'à la commercialisation de dichlorhydrate de saproptérine	Patients atteints de PCU (n = 111)	16 ans (4 à 50 ans)	67 M/44 F
SPARK	Étude multicentrique, ouverte, contrôlée, randomisée	Dichlorhydrate de saproptérine, 10 à 20 mg/kg/jour par voie orale pendant 26 semaines	Patients atteints de PCU (n = 56)	21 mois (2 mois à < 4 ans)	30 M/26 F
Période de prolongation de l'étude SPARK	Étude de prolongation ouverte, multicentrique	Dichlorhydrate de saproptérine, 10 à 20 mg/kg, voie orale, une fois par jour pendant 3 ans	Patients atteints de PCU (n = 51)	20 mois (2 mois à < 4 ans)	29 M/22 F
Sous-étude PKU-015	Multicentrique, ouverte, non contrôlée	Dichlorhydrate de saproptérine, 20 mg/kg, voie orale, une fois par jour pendant 6 mois	Patients atteints de PCU (n = 65)	3,11 ans (1 mois à < 7 ans à la visite de sélection)	25 M/40 F
PKU-015 Période de prolongation	Étude multicentrique, ouverte, non contrôlée	Dichlorhydrate de saproptérine, 20 mg/kg, voie orale une fois par jour pendant 7 ans maximum.	Patients atteints de PCU (n = 65)	3,11 ans (1 mois à < 7 ans à la visite de sélection)	25 M/40 F

Les patients étaient âgés de un (1) mois à 50 ans. La population de patients était presque uniformément répartie en termes de sexe.

## 14.2 Résultats de l'étude

### Résultats des études contrôlées et ouvertes sur la PCU

L'efficacité et l'innocuité du dichlorhydrate de saproptérine ont été évaluées lors de 6 études cliniques chez des patients atteints de PCU (études PKU-001, PKU-003, PKU-004, PKU-006, SPARK et PKU-015).

L'étude **PKU-001** était une étude clinique multicentrique ouverte et non contrôlée, incluant 489 patients atteints de PCU, âgés de 8 à 48 ans (âge moyen 22 ans), dont les taux sanguins de Phe en base de référence étaient  $\geq 450$  mcmol/L et qui ne suivaient pas de diète pauvre en Phe. Tous les patients ont reçu un traitement avec le dichlorhydrate de saproptérine à la posologie de 10 mg/kg/jour pendant 8 jours. Dans le cadre de cette étude, la réponse au traitement avec le dichlorhydrate de saproptérine a été définie comme une diminution  $\geq 30$  % du taux sanguin de Phe par rapport à la base de référence. Le 8<sup>e</sup> jour, 96 patients (20 %) ont été identifiés comme répondant au traitement.

L'étude **PKU-003** était une étude multicentrique, menée à double insu contre placebo chez 88 patients atteints de PCU, ayant répondu au dichlorhydrate de saproptérine dans l'étude PCU-001. Après une fenêtre thérapeutique suite à l'étude PKU-001, les patients ont été randomisés à égalité pour prendre soit 10 mg/kg/jour de dichlorhydrate de saproptérine (n = 41) soit un placebo (n = 47) pendant 6 semaines. L'efficacité a été évaluée par le changement moyen du taux sanguin de Phe entre la base de référence et la 6<sup>e</sup> semaine pour le groupe traité avec le dichlorhydrate de saproptérine par rapport au changement moyen dans le groupe sous placebo.

Les résultats montraient qu'en base de référence, le taux sanguin moyen ( $\pm$  é.t.) de la Phe était de 843 ( $\pm$  300) mcmol/L dans le groupe sous dichlorhydrate de saproptérine et de 888 ( $\pm$  323) mcmol/L dans le groupe sous placebo. À la 6<sup>e</sup> semaine, le groupe sous dichlorhydrate de saproptérine présentait un taux sanguin moyen ( $\pm$  é.t.) de Phe de 607 ( $\pm$  377) mcmol/L et le groupe sous placebo présentait un taux sanguin moyen de Phe de 891 ( $\pm$  348) mcmol/L. À la 6<sup>e</sup> semaine, les groupes traités avec le dichlorhydrate de saproptérine et avec un placebo présentaient un changement moyen du taux sanguin de Phe de -239 and 6 mcmol/L, respectivement (pourcentage du changement moyen de -29 % ( $\pm$  32) et 3 % ( $\pm$  33), respectivement). La différence entre les groupes était statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) (Tableau 12).

**Tableau 12 – Résultats du taux sanguin de phénylalanine dans l'étude PKU-003 pour une phénylcétonurie**

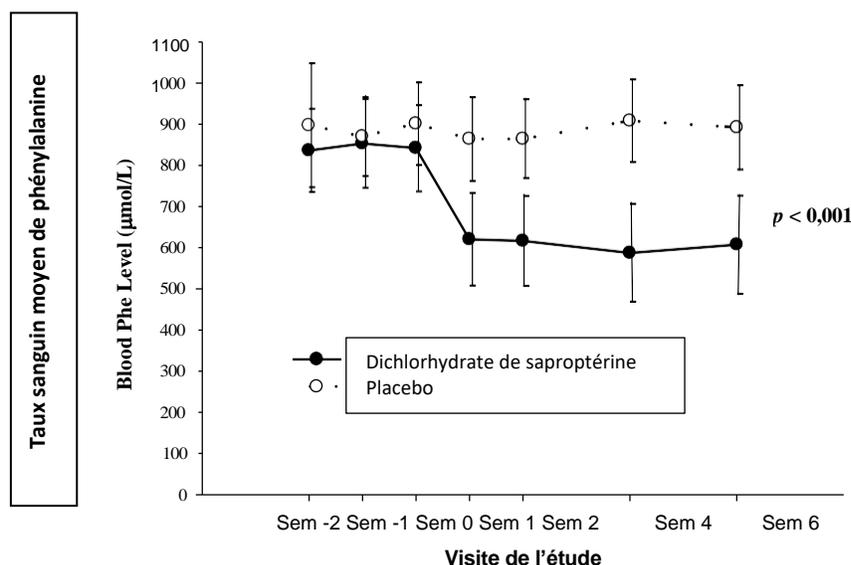
	Dichlorhydrate de saproptérine (n = 41)	Placebo (n = 47)
<b>Taux sanguin de Phe (mcmol/L)</b>		
Moyenne (± é.t.)	843 (± 300)	888 (± 323)
Percentiles (25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> )	620, 990	618, 1141
<b>Taux sanguin de Phe 6<sup>e</sup> semaine (mcmol/L)</b>		
Moyenne (± é.t.)	607 (± 377)	891 (± 348)
Percentiles (25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> )	307, 812	619, 1143
<b>Changement moyen du taux sanguin de Phe entre la base de référence et la 6<sup>e</sup> semaine (mcmol/L)</b>		
Moyenne ajustée (± ES) <sup>2</sup>	-239 (± 38)	6 (± 36)
Percentiles (25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> )	-397, -92	-96, 93
<b>Pourcentage du changement moyen du taux sanguin de Phe entre la base de référence et la 6<sup>e</sup> semaine</b>		
Moyenne (± é.t.)	- 29 (± 32)	3 (± 33)
Percentiles (25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> )	-61, -11	-13, 12

<sup>1</sup>Les taux moyens en base de référence indiqués dans ce tableau correspondent à la moyenne de 3 taux avant traitement (semaine-2, semaine-1 et semaine 0). Le traitement avec le dichlorhydrate de saproptérine ou le placebo a débuté à la semaine 0.

<sup>2</sup>Valeur de  $p < 0,001$ , moyenne ajustée et erreur standard issus d'un modèle ANCOVA avec pour variable de réponse le changement du taux sanguin de Phe entre la base de référence et la 6<sup>e</sup> semaine et pour covariables le groupe de traitement et le taux sanguin de Phe en base de référence.

Un changement dans le taux sanguin de Phe a été observé dans le groupe traité avec le dichlorhydrate de saproptérine à la 1<sup>re</sup> semaine et a été maintenu jusqu'à la 6<sup>e</sup> semaine (Figure 1).

**Figure 1 : Taux sanguin moyen de phénylalanine (Phe) en fonction du temps<sup>1</sup>**



<sup>1</sup>Les barres d'erreur indiquent un intervalle de confiance à 95 %.

Remarque : les patients ont commencé le traitement avec le dichlorhydrate de saproptérine ou le placebo à la semaine 0.

L'étude **PKU-004** était une étude d'extension ouverte et multicentrique en deux parties, menée chez 80 patients souffrant de PCU qui avaient répondu au traitement avec le dichlorhydrate de saproptérine dans l'étude PKU-001 et avaient participé à l'étude PKU-003 jusqu'à son terme. Au cours de la 1<sup>ère</sup> partie, les patients ont été soumis à une titration forcée de la dose pendant 6 semaines avec 3 cycles consécutifs de 2 semaines avec le dichlorhydrate de saproptérine à raison de 5, puis 20, puis 10 mg/kg/jour. Le taux sanguin de Phe a été surveillé après 2 semaines de traitement à chaque posologie. À la base de référence, le taux sanguin moyen ( $\pm$  é.t.) de Phe était de 844 ( $\pm$  398) mcmol/L. Les résultats au terme du traitement avec 5, 10 et 20 mg/kg/jour sont présentés dans le Tableau 13.

**Tableau 13 : Résultats du taux sanguin de Phe après titration forcée de la dose dans l'étude PKU-004**

Posologie du dichlorhydrate de saproptérine (mg/kg/jour)	Nombre de patients	Taux sanguin moyen ( $\pm$ é.t.) de Phe (mcmol/L)	Changements moyens ( $\pm$ é.t.) du taux sanguin de Phe par rapport à la semaine 0 (mcmol/L)
Base de référence (aucun traitement)	80	844 ( $\pm$ 398)	—
5	80	744 ( $\pm$ 384)	- 100 ( $\pm$ 295)
10	80	640 ( $\pm$ 382)	-204 ( $\pm$ 303)
20	80	581 ( $\pm$ 399)	-263 ( $\pm$ 318)

Dans la 2<sup>e</sup> partie, les patients ont été assignés à une dose fixe de dichlorhydrate de saproptérine pendant 12 semaines en fonction de leur réponse aux 3 doses reçues dans la 1<sup>ère</sup> partie. Sur les 80 patients de la 2<sup>e</sup> partie, 6 (8 %) ont reçu 5 mg/kg/jour, 37 (46 %) ont reçu 10 mg/kg/jour et 37 (46 %) ont reçu 20 mg/kg/jour. Les changements

moyens ( $\pm$  é.t.) des taux sanguins de Phe entre la base de référence et la 22<sup>e</sup> semaine étaient de -172 ( $\pm$  391) mcmol/L, -176 ( $\pm$  259) mcmol/L et -209 ( $\pm$  437) mcmol/L, respectivement.

L'étude **PKU-006** était une étude multicentrique menée chez 90 enfants atteints de PCU, âgés de 4 à 12 ans, qui suivaient une diète pauvre en Phe et avaient présenté des taux sanguins de Phe  $\leq$  480 mcmol/L lors de la sélection. Tous les patients ont été traités en ouvert avec le dichlorhydrate de saproptérine à une posologie de 20 mg/kg/jour pendant 8 jours au cours de la 1<sup>e</sup> partie de l'étude. La réponse au dichlorhydrate de saproptérine a été définie comme une diminution  $\geq$  30 % du taux sanguin de Phe entre la base de référence et le 8<sup>e</sup> jour et un taux sanguin de Phe  $\leq$  300 mcmol/L. Le 8<sup>e</sup> jour, 50 patients (56 %) ont été considérés comme répondant au dichlorhydrate de saproptérine. Dans la 2<sup>e</sup> partie de l'étude, 45 de ces enfants atteints de PCU, qui avaient répondu au dichlorhydrate de saproptérine dans la 1<sup>re</sup> partie de l'étude, ont ensuite été randomisés selon un rapport de 3:1 pour recevoir un traitement avec le dichlorhydrate de saproptérine à raison de 20 mg/kg/jour (n = 33) ou un placebo (n = 12) pendant dix semaines. Au bout de 3 semaines de traitement, les taux sanguins de Phe avaient significativement diminué dans le groupe sous dichlorhydrate de saproptérine, avec une diminution moyenne  $\pm$  é.t. par rapport à la base de référence de  $148 \pm 134,2$  mcmol/L ( $p < 0,001$ ).

**PKU-008** était une étude de prolongation ouverte multicentrique comprenant 111 patients atteints de PCU qui avaient préalablement participé à l'étude PKU-004 ou PKU-006. Pour cette étude, les doses variaient de 5 à 20 mg/kg. La durée moyenne  $\pm$  e.t. de l'exposition à la saproptérine pour la population entière de l'étude était de  $659 \pm 221$  jours (maximum 953) et  $799 \pm 237$  jours (maximum 1151) y compris la durée des études PKU-004 et PKU-006 précédentes, respectivement.

### *Population pédiatrique*

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de la population étudiée du dichlorhydrate de saproptérine chez des patients pédiatriques de 1 mois à moins de 7 ans ont été étudiées dans le cadre de deux études ouvertes.

La première étude, **SPARK** (n = 56), était une étude ouverte, contrôlée, randomisée et multicentrique chez des enfants âgés de 2 mois à < 4 ans ayant reçu un diagnostic confirmé de PCU répondant à la BH4 (défini comme l'obtention d'une réponse à un test de BH4 avec une réduction minimale de 30 % du taux de Phe). Les patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir 10 mg/kg/jour de dichlorhydrate de saproptérine et suivre un régime à teneur réduite en Phe (n = 27) ou seulement suivre un régime à teneur réduite en Phe (n = 29) pendant une période d'étude de 26 semaines.

Il était prévu que tous les patients maintiendraient une concentration sanguine de Phe à des valeurs comprises entre  $\geq 120$  et  $< 360$  mcmol/L par un apport alimentaire contrôlé durant la période d'étude de 26 semaines. Si après environ 4 semaines, la tolérance d'un patient à la Phe n'avait pas augmenté de  $> 20$  % par rapport au début de l'étude, la dose de dichlorhydrate de saproptérine était alors augmentée en une seule étape à 20 mg/kg/jour. À la fin de la période d'étude de 26 semaines, 25 des 27 sujets du groupe traité par le dichlorhydrate de saproptérine se sont vu prescrire une dose de 10 mg/kg/jour et 2 sujets, 20 mg/kg/jour.

Les résultats de cette étude démontrent qu'une dose quotidienne de 10 mg/kg/jour ou de

20 mg/kg/jour de dichlorhydrate de saproptérine plus un régime à teneur réduite en Phe ont entraîné des améliorations statistiquement significatives dans la tolérance à la Phe alimentaire par rapport à une restriction de Phe alimentaire à elle seule, tout en maintenant une concentration sanguine de Phe dans la gamme cible ( $\geq 120$  à  $< 360$  mcmol/L). La tolérance moyenne ajustée à la Phe alimentaire dans le groupe traité par le dichlorhydrate de saproptérine et suivant un régime à teneur réduite en Phe a été de 80,6 mg/kg/jour et était significativement plus élevée statistiquement ( $p < 0,001$ ) que la tolérance moyenne ajustée à la Phe alimentaire dans le groupe suivant uniquement un régime à teneur réduite en Phe (50,1 mg/kg/jour). Pendant la période de prolongation de l'étude clinique, les patients ont maintenu une tolérance à la Phe alimentaire pendant le traitement par le dichlorhydrate de saproptérine avec un régime à teneur réduite en Phe, démontrant un bénéfice soutenu sur 3,5 ans.

La deuxième étude, **PKU-015**, était une étude ouverte, non contrôlée et multicentrique menée sur un seul groupe de patients pédiatriques atteints de PCU, âgés de 1 mois à moins de 7 ans au moment de leur inscription, et présentant un taux de Phe supérieur ou égal à 360 mcmol/L à la visite de sélection. La partie 1 de l'étude (4 semaines,  $n = 95$ ) visait à déterminer si les sujets répondaient au dichlorhydrate de saproptérine oral à une dose de 20 mg/kg/jour (diminution moyenne de 30 % de la concentration sanguine de Phe au cours des 4 premières semaines). Au cours de la partie 1, la dose de dichlorhydrate de saproptérine et l'apport alimentaire en Phe devaient demeurer constants bien que si la concentration sanguine de Phe chutait en dessous de 120 mcmol/L, un supplément de Phe pouvait alors être ajouté pour éviter des fluctuations instables de la concentration sanguine de Phe. Au cours de la partie 1, 63 des 95 sujets (66,3 %) répondaient au dichlorhydrate de saproptérine comme décrit ci-dessus. Les sujets répondant au dichlorhydrate de saproptérine au cours de la partie 1 et conformes aux critères sur les mesures cognitives adaptées à l'âge pouvaient participer à la partie 2 de l'étude. La deuxième partie de l'étude (jusqu'à 7 ans de suivi) a évalué la fonction neurocognitive avec des mesures adaptées à l'âge, et a surveillé l'innocuité à long terme chez les patients qui répondaient au dichlorhydrate de saproptérine. Les patients présentant des lésions neurocognitives préexistantes (QI  $< 80$ ) ont été exclus de l'étude. Au total, 95 patients ont été inscrits à la partie 1 et 65 patients ont été inscrits à la partie 2. Parmi les 49 (75 %) patients ayant terminé l'étude, 27 (42 %) patients ont fourni des données sur le QI global (QIG) pour la septième année.

Les indices moyens du contrôle alimentaire ont été maintenus entre 133 mcmol/L et 375 mcmol/L de Phe sanguin pour tous les groupes d'âge et tous les points de collecte des données. Au départ, les scores moyens de l'échelle de développement du nourrisson de Bayley (Bayley-III; 102,3; é.t. = 9,1;  $n = 26$ ), l'échelle d'intelligence de Wechsler pour la période préscolaire et primaire (WPPSI-III; 98,8-100,4; é.t. = 14,0-15,4;  $n = 59$ ) et l'échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants (WISC-IV; 113; é.t. = 9,8;  $n = 4$ ) se situaient dans la marge moyenne de la population normale.

Parmi les 62 patients ayant subi au moins deux évaluations du QIG, l'intervalle de confiance de la limite inférieure à 95 % de la variation moyenne, déterminée sur une période moyenne de 2 ans, était de - 1,6 points, une valeur située dans la marge de variation cliniquement prévue de  $\pm 5$  points. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié pendant l'utilisation à long terme du dichlorhydrate de saproptérine sur une période moyenne de 6,5 ans chez les enfants de moins de 7 ans au moment de leur inscription à l'étude.

**Au cours de l'étude PKU-015, une sous-étude de 6 mois**, incluant seulement ceux répondant au dichlorhydrate de saproptérine et conformes aux critères sur les mesures cognitives adaptées à l'âge, a été menée parallèlement avec la partie 1 et la partie 2, dans le but d'évaluer l'innocuité et la capacité de tolérance. La sous-étude de 6 mois a comporté 57 sujets répondant au dichlorhydrate de saproptérine selon le protocole plus 8 autres sujets qui ont été considérés comme des sujets répondants en dépit du fait qu'ils ne respectaient pas strictement les critères d'admissibilité (n = 65). Au cours de cette période, la dose de dichlorhydrate de saproptérine pouvait être réduite si le sujet ne tolérait pas 20 mg/kg/jour. En outre, si la concentration sanguine de Phe dépassait 240 µmol/L, l'apport en Phe pouvait être graduellement diminué. Au cours de la sous-étude de 6 mois, l'efficacité du dichlorhydrate de saproptérine seul sur la diminution de la concentration sanguine de Phe n'a pas pu être déterminée en raison de changements concomitants de l'apport alimentaire en Phe. Voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) pour connaître les résultats de l'innocuité de cette sous-étude PKU-015.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Cancérogénicité** : Aucun signe probant d'effet carcinogène n'a été observé chez les souris traitées par voie orale avec le dichlorhydrate de saproptérine à des doses maximales de 250 mg/kg/jour (ce qui correspond à peu près à la dose clinique chez l'homme de 20 mg/kg/jour, signalée à la surface corporelle) pendant 78 semaines ; cependant, la durée du traitement de 78 semaines est considérée comme inadéquate pour une étude de carcinogénicité. Dans l'étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat, la prise orale de dichlorhydrate de saproptérine à la dose de 250 mg/kg/jour (environ 2 fois la dose clinique chez l'homme de 20 mg/kg/jour, signalée à la surface corporelle) a entraîné une augmentation statistiquement significative de l'incidence du phéochromocytome bénin chez le rat mâle, par comparaison à des rats traités par un véhicule. Une analyse rétrospective de l'incidence du phéochromocytome bénin chez les animaux traités avec le véhicule dans les mêmes locaux d'essai a montré que l'incidence observée avec le dichlorhydrate de saproptérine dans l'étude n'était pas différente de l'incidence historique de ces tumeurs chez les rats traités avec le véhicule.

**Génotoxicité** : Le dichlorhydrate de saproptérine est apparu faiblement positif dans l'essai d'Ames à des concentrations de 625 à 5 000 mcg/plaque. Le dichlorhydrate de saproptérine était positif pour la production d'aberrations chromosomiques dans les poumons de hamster chinois (avec et sans activation métabolique) et des cellules ovariennes de hamster chinois (avec activation métabolique), mais était négatif pour la production d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang périphérique humain. Le dichlorhydrate de saproptérine n'était pas mutagène lorsqu'il a été évalué au cours d'essais *in vivo* du micronucleus chez la souris, à des doses maximales de 2 000 mg/kg/jour.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** Le dichlorhydrate de saproptérine n'avait aucun effet sur la fertilité de rats mâles et femelles à des doses orales jusqu'à 400 mg/kg/jour (ce qui correspond à peu près 3 fois la dose clinique humaine, signalée à la surface corporelle).

Des études sur le développement de la reproduction ont été menées chez le rat à des doses jusqu'à 400 mg/kg/jour et le lapin des doses jusqu'à 600 mg/kg/jour (ce qui correspond à peu près à 3 fois chez le rat et 10 fois chez le lapin la dose clinique humaine de 20 mg/kg/jour, signalée à la surface corporelle). Aucun signe d'effet tératogène n'a été observé chez aucune des espèces. Chez les lapins, une augmentation non statistiquement significative de l'incidence de l'holoprosencéphalie a été observée à une dose de 600 mg/kg/jour. Le transfert placental du dichlorhydrate de saproptérine au fœtus n'a pas été observé chez les rats à la dose orale de 10 mg/kg/jour pendant la grossesse.

### **Pharmacocinétique non clinique**

Au cours d'études sur des animaux, à la suite de l'administration de dichlorhydrate de saproptérine, la biodisponibilité était d'environ 9 %. Les études de la distribution érythrocytaire chez les rats et les singes ont révélé que la distribution de la saproptérine était saturable à une concentration dans le sang total supérieure à 250 ng/mL. Des études menées sur des rats ont montré que le dichlorhydrate de saproptérine n'induit pas l'activité du cytochrome P450 et n'est pas métabolisé par la voie métabolique du cytochrome P450 [voir aussi [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)]. Lorsque la 6R-BH4 est utilisée comme cofacteur dans le métabolisme de la Phe, elle est convertie en ptérine-4a-carbinolamine, puis en dihydrobioptérine quinonique (R-q-DHBP) et finalement réduite au stade initial de 6R-BH4. La 6R-BH4 est métabolisée par le métabolisme oxydatif de la dihydrobioptérine (DHBP) en bioptérine (BP). *In vivo*, la BH4 peut aussi être produite par une voie de récupération commençant avec la sépiaptérine, laquelle est réduite par la sépiaptérine réductase et la dihydrofolate réductase en 6R-BH4. Le dichlorhydrate de saproptérine et ses métabolites sont principalement excrétés dans les matières fécales (75 % d'une dose) avec une excrétion limitée dans l'urine (7 % de la dose) au cours des 72 heures suivant l'administration orale chez les rats.

## **17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

Monographie de **P<sup>r</sup>KUVAN<sup>®</sup>**, dichlorhydrate de saproptérine, comprimés, 100 mg, et poudre pour solution orale, 100 mg et 500 mg, de contrôle de la présentation : 259723, BioMarin International Limited. (5 juillet 2022).

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr Reddy-Saproptérine

#### Poudre de dichlorhydrate de saproptérine pour solution orale

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Reddy-Saproptérine** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Reddy-Saproptérine**.

#### Pourquoi utilise-t-on Reddy-Saproptérine?

- Reddy-Saproptérine est utilisé en association avec un régime alimentaire pauvre en phénylalanine (Phe). Il agit en diminuant la concentration sanguine en Phe chez les adultes et les enfants (âgés de 1 mois ou plus) présentant une concentration sanguine élevée en Phe en raison d'un type de phénylcétonurie (PCU).
- Dans les cas de PCU, une enzyme appelée phénylalanine hydroxylase (PAH) ne fonctionne pas ou est absente du corps. Normalement, la PAH aide à dégrader la Phe d'origine alimentaire. Une PAH qui ne fonctionne pas de manière appropriée ou qui est absente peut entraîner une augmentation des taux de Phe dans le sang de la plupart des patients. L'élévation des taux sanguins de Phe est toxique pour le cerveau.

#### Comment Reddy-Saproptérine agit-il?

Reddy-Saproptérine active l'enzyme appelée PAH, afin d'aider à réduire les taux sanguins de Phe chez certains patients atteints de PCU.

Il n'est pas possible de savoir si Reddy-Saproptérine aura un effet sur votre organisme tant que vous n'aurez pas commencé le traitement.

#### Quels sont les ingrédients de Reddy-Saproptérine?

Ingrédient médicinal : dichlorhydrate de saproptérine

Ingrédients non médicinaux : acide ascorbique, citrate de potassium, mannitol et sucralose.

#### Reddy-Saproptérine est offert sous la forme posologique suivante :

Poudre pour solution orale : 100 mg et 500 mg

#### Ne prenez pas Reddy-Saproptérine si :

- Vous ou votre enfant avez déjà eu une réaction allergique (par exemple une éruption cutanée ou des démangeaisons) au dichlorhydrate de saproptérine ou à l'un des ingrédients de ce médicament.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Reddy-Saproptérine,**

**afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- avez de la fièvre
- êtes enceinte ou prévoyez de le devenir
- allaitez ou prévoyez d'allaiter
- avez des problèmes hépatiques ou rénaux
- éprouvez des sensations de brûlure ou des douleurs à la partie supérieure de l'abdomen ou à l'estomac
- êtes excessivement ou constamment actif (hyperactivité, par exemple, vous montrez des signes d'agitation nerveuse, vous bougez trop ou vous parlez trop)
- avez des crises ou attaques
- avez une mauvaise nutrition ou souffrez d'une perte d'appétit
- prenez de la lévodopa, un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson
- prenez des médicaments affectant la façon dont votre corps utilise la vitamine B de l'acide folique (p. ex., le méthotrexate, utilisé pour traiter le cancer et certains troubles du système immunitaire, ou le triméthoprime, utilisé pour traiter certaines infections). Ces médicaments peuvent modifier le comportement de Reddy-Saproptérine dans votre corps.
- prenez des médicaments contre la dysfonction érectile comme Viagra (sildénafil), Levitra (vardénafil) ou Cialis (tadalafil)
- prenez des médicaments qui abaissent votre tension artérielle (p. ex., le trinitrate de glycéryle (GTN), le dinitrate d'isosorbide (ISDN), le nitroprussiate de sodium (SNP), la molsidomine et le minoxidil)

**Autres mises en garde :**

Reddy-Saproptérine doit être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement de la PCU. Votre docteur et/ou professionnel de la santé mesurera régulièrement votre taux sanguin de Phe et vous conseillera en matière de régime alimentaire pour s'assurer que votre taux sanguin de Phe demeure dans la gamme désirée. Les patients atteints de PCU traités par Reddy-Saproptérine doivent aussi maintenir un régime alimentaire pauvre en Phe. Leur apport total en protéines sera aussi surveillé car, si vous ou votre enfant êtes atteint de PCU, une concentration sanguine élevée en Phe peut causer de graves dommages cérébraux.

Certains nourrissons de moins de un (1) an et enfants de moins de 7 ans peuvent présenter une faible concentration sanguine de Phe.

Les patients atteints de PCU ne répondent pas tous au traitement par Reddy-Saproptérine. Votre médecin continuera à analyser votre concentration sanguine de Phe pendant toute la durée de votre traitement par Reddy-Saproptérine pour s'assurer que votre concentration sanguine de Phe ne devienne pas trop haute ni trop basse.

Reddy-Saproptérine n'a pas été étudié chez des patients de moins de 1 mois ou de 65 ans et plus. On ignore leur réponse à un traitement par Reddy-Saproptérine.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels; les produits et médicaments alternatifs.**

## **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Reddy-Saproptérine :**

- Lévodopa (utilisée pour traiter la maladie de Parkinson)
- Médicaments pour le traitement du cancer ou de la maladie rhumatismale (p. ex. le méthotrexate)
- Médicaments pour le traitement des infections bactériennes (p. ex. le triméthoprime)
- Médicaments qui abaissent votre tension artérielle (p. ex., le trinitrate de glycéryle (GTN), le dinitrate d'isosorbide (ISDN), le nitroprussiate de sodium (SNP), la molsidomine et le minoxidil)
- Les médicaments contre la dysfonction érectile comme Viagra (sildénafil), Levitra (vardénafil) ou Cialis (tadalafil).
- Rosuvastatine (utilisée pour réduire les gras dans le sang)

## **Comment prendre Reddy-Saproptérine :**

Prenez Reddy-Saproptérine exactement selon la prescription de votre médecin ou de votre professionnel de la santé.

Prenez Reddy-Saproptérine une fois par jour avec un repas et à la même heure tous les jours.

Assurez-vous de connaître la dose prescrite de Reddy-Saproptérine et de savoir si vous devez utiliser des sachets de 100 mg, des sachets de 500 mg ou les deux formats de sachet pour préparer la dose.

Pour un enfant pesant 20 kg ou moins, la dose doit être préparée en utilisant des sachets de 100 mg seulement.

Les adultes et enfants pesant plus de 20 kg peuvent préparer leur dose en utilisant des sachets de 100 mg et/ou des sachets de 500 mg.

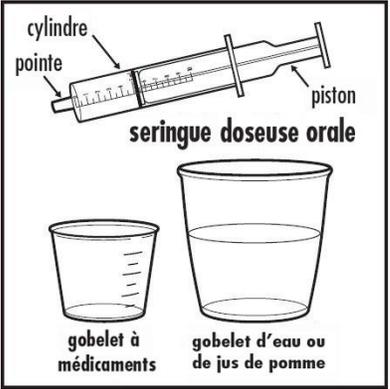
## **Préparation de la dose de Reddy-Saproptérine :**

### **Adultes et enfants pesant plus de 20 kg (sachets de Reddy-Saproptérine de 100 mg et/ou sachets de 500 mg) :**

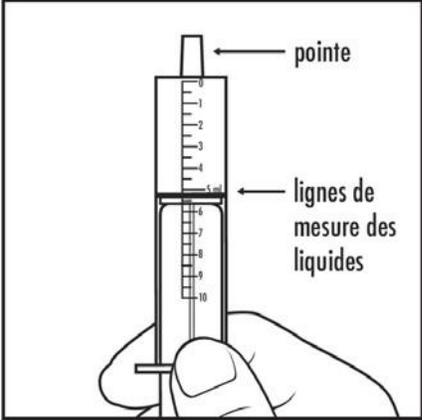
- Videz le contenu du ou des sachets de Reddy-Saproptérine (en poudre) dans une demi-tasse d'eau ou de jus de pomme. Votre professionnel de la santé vous indiquera combien de sachets vous devez utiliser pour une dose.
- Mélangez jusqu'à dissolution complète de la poudre. Si la poudre ne se dissout pas complètement dans une demi-tasse d'eau ou de jus de pomme, ajoutez jusqu'à une demi-tasse supplémentaire d'eau ou de jus de pomme. Mélangez jusqu'à dissolution.
- Vous pouvez également mélanger la poudre à une petite quantité d'aliments mous comme de la compote de pomme ou une crème dessert. Mélangez ensemble jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.
- Buvez ou mangez le mélange dans un délai de 15 minutes suivant la préparation du mélange.

**Enfants âgés de 1 mois ou plus pesant 20 kg ou moins (sachets de Reddy-Saprotérine de 100 mg seulement) :**

- Administrez la dose à votre enfant en commençant par dissoudre la poudre dans de l'eau ou du jus de pomme. Votre professionnel de la santé vous indiquera :
  - le nombre de sachets de Reddy-Saprotérine requis pour une dose
  - la quantité d'eau ou de jus de pommes requise pour mélanger une dose de Reddy-Saprotérine
  - la quantité de mélange à donner à votre enfant
- Vous devrez administrer une partie ou l'ensemble du mélange (poudre avec eau ou jus de pomme) à votre enfant par la bouche à l'aide d'une seringue doseuse orale.
- Donnez à votre enfant la quantité exacte de mélange indiquée par votre professionnel de la santé. Pour préparer la dose de votre enfant, vous aurez besoin des fournitures suivantes :
  - Le nombre de sachets de Reddy-Saprotérine requis pour une dose
  - Une petite tasse d'eau ou de jus de pommes
  - Un gobelet de médicament avec des traits à 20, 40, 60 et 80 mL
  - Une petite cuillère ou un ustensile propre pour mélanger
  - Une seringue doseuse orale avec des traits à chaque millilitre
    - Vous aurez besoin d'une seringue de 10 mL pour administrer des volumes de 10 mL ou moins.
    - Vous aurez besoin d'une seringue de 20 mL pour administrer des volumes supérieurs à 10 mL.
  - Demandez à votre pharmacien où vous pouvez vous procurer les fournitures que vous ne possédez pas.
- Suivez les étapes ci-dessous pour préparer et administrer une dose de Reddy-Saprotérine à un enfant d'au moins 1 mois pesant 20 kg ou moins (sachets de Reddy-Saprotérine de 100 mg seulement) :

<p><b>Étape 1 :</b></p>	<p>Trouvez une surface de travail plane et propre.</p>	
<p><b>Étape 2 :</b></p>	<p>Placez une petite tasse d'eau ou de jus de pommes, une seringue doseuse orale et un gobelet à médicaments vide sur une surface de travail plane et propre (voir Figure A).</p>	 <p style="text-align: center;"><b>Figure A</b></p>

<p><b>Étape 3 :</b></p>	<p>Transvasez la quantité appropriée (20, 40, 60 ou 80 mL) d'eau ou de jus de pommes de la petite tasse vers le gobelet de médicament, en suivant les directives de votre médecin. Assurez-vous que la quantité de liquide correspond à la quantité indiquée par votre professionnel de la santé (voir Figure B).</p>	 <p><b>Figure B</b></p>
<p><b>Étape 4 :</b></p>	<p>Vérifiez l'étiquette du ou des sachets de Reddy-Saproptérine. Si le sachet indique 100 mg de Reddy-Saproptérine, versez tout le contenu dans le gobelet à médicaments (voir Figure C).</p>	 <p><b>Figure C</b></p>
<p><b>Étape 5 :</b></p>	<p>Remuez avec la petite cuillère ou l'ustensile propre jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute (voir Figure D).</p>	 <p><b>Figure D</b></p>

<p><b>Étape 6 :</b></p>	<p>Placez l'extrémité de la seringue doseuse orale dans le liquide se trouvant dans le gobelet de médicament. Tirez sur le piston pour aspirer la quantité exacte de mélange indiquée par votre médecin (voir Figure E).</p>	 <p>gobelet à médicaments</p> <p><b>Figure E</b></p>
<p><b>Étape 7 :</b></p>	<p>Retirez la seringue doseuse orale du gobelet de médicament. Retournez doucement la seringue doseuse orale afin que le bout pointe vers le haut. Assurez-vous que la quantité de médicament se trouvant dans la seringue doseuse orale correspond à la quantité de mélange prescrite par votre médecin (voir Figure F).</p>	 <p>pointe</p> <p>lignes de mesure des liquides</p> <p><b>Figure F</b></p>
<p><b>Étape 8 :</b></p>	<p>Placez l'extrémité de la seringue doseuse orale dans la bouche de votre enfant. Orientez l'extrémité de la seringue doseuse orale vers la paroi interne de l'une des joues (voir Figure G).</p> <p>Pressez lentement le piston afin de faire sortir une petite quantité à la fois, jusqu'à ce que tout le mélange de la seringue doseuse orale ait été administré.</p> <p>Donnez la dose à votre enfant dans les 15 minutes suivant le mélange. Si vous êtes incapable de donner la dose entière dans les 15 minutes qui suivent le mélange, jetez le reste du médicament inutilisé. Vous devrez mélanger une nouvelle dose.</p>	 <p><b>Figure G</b></p>

<b>Étape 9 :</b>	<p>Jetez le reste du mélange aux ordures. Retirez le piston du cylindre de la seringue doseuse orale. Lavez la seringue doseuse orale et le gobelet de médicament avec de l'eau tiède et laissez sécher à l'air libre. Lorsque la seringue doseuse orale est sèche, replacez le piston dans son cylindre. Conservez la seringue doseuse orale et le gobelet de médicament pour la prochaine utilisation.</p>	
------------------	--	--

Lorsque Reddy-Saproptérine est pris, toute modification apportée au régime alimentaire est susceptible de modifier vos taux sanguins de Phe. Suivez attentivement les instructions de votre médecin. Évitez d'apporter des modifications à votre régime alimentaire et à votre apport en Phe sans d'abord en parler avec lui. Votre médecin continuera à surveiller vos taux sanguins de Phe pendant toute la durée de votre traitement avec Reddy-Saproptérine pour s'assurer que vos taux sanguins de Phe ne deviennent pas trop hauts ni trop bas.

Vos taux sanguins de Phe peuvent augmenter durant un épisode de fièvre ou une maladie. Informez votre médecin aussitôt que possible pour qu'il ajuste la dose de Reddy-Saproptérine pour vous aider à maintenir vos taux sanguins de Phe dans la gamme désirée.

#### **Dose habituelle :**

- La dose de Reddy-Saproptérine est établie en fonction du poids corporel. La posologie initiale de Reddy-Saproptérine : 10 mg/kg de poids corporel pris une fois par jour avec un repas.
- Votre médecin peut ajuster votre posologie selon votre réponse au traitement avec Reddy-Saproptérine.
- Chez les enfants en particulier, la dose de Reddy-Saproptérine augmentera à mesure qu'ils grandissent.

#### **Surdosage :**

Les patients qui ont accidentellement trop pris de Reddy-Saproptérine rapportent une légère céphalée, un léger étourdissement, une douleur à l'estomac ou au ventre et/ou une activité excessive ou constante (hyperactivité).

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous prenez soin avez pris une dose trop élevée de Reddy-Saproptérine, communiquez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, et ce, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose de Reddy-Saproptérine, prenez-la dès que vous vous en rendez compte ce jour- là. Mais si vous avez oublié la dose de cette journée, sautez la dose oubliée, et recommencez à suivre la posologie habituelle en prenant la prochaine dose le jour suivant. Vous ne devez en aucun cas prendre deux doses le même jour.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Reddy-Saproptérine?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Reddy-Saproptérine. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Cette liste ne présente pas tous les effets secondaires que vous pourriez éprouver avec Reddy-Saproptérine. Si vous développez d'autres effets secondaires pendant votre traitement avec Reddy-Saproptérine, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Écoulement nasal et congestion
- Infection des voies aériennes supérieures (comme un rhume)
- Toux
- Mal de gorge
- Ulcères buccaux
- Douleurs dentaires
- Douleurs à l'estomac ou au ventre
- Vomissements
- Nausées
- Diarrhée
- Flatulences
- Sensation de vertige
- Tremblements
- Diminution de l'appétit
- Infection de l'oreille externe
- Mal de tête
- Sensation de fatigue
- Fièvre
- Vision floue
- Colère
- Énurésie nocturne
- Enrouement
- Changements de couleur des cheveux
- Ecchymoses
- Éruptions cutanées, rougeurs de la peau, envie de s'écorcher la peau
- Douleurs dans le dos

Votre professionnel de la santé, qui décidera du moment où effectuer des analyses sanguines, assurera aussi l'interprétation des résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>	<b>Lymphadénopathie</b> (gonflement des ganglions lymphatiques) : grosseur sous la peau, sensible ou douloureuse au toucher	√		
<b>PEU FRÉQUENT</b>	<b>Œdème</b> (enflure) : accumulation de liquide sous la peau des membres inférieurs	√		
	<b>Urticaire</b> : éruption cutanée boursouflée avec des démangeaisons	√		
	<b>Réactions allergiques graves</b> : respiration forte et sifflante, difficulté à respirer, toux, se sentir étourdi ou s'évanouir, devenir rouge, nausées et éruptions cutanées			√
	<b>Troubles œsophagiens</b> (tube digestif) : douleur à l'œsophage, brûlures d'estomac intenses	√		
	<b>Pâleur cutanée</b>	√		
	<b>Haut-le-cœur (bâilonnement, vomissements, nausées)</b>	√		
	<b>Essoufflement</b>	√		
	<b>Gonflement de la paupière</b>	√		
	<b>Gorge serrée</b>			√
	<b>Convulsions</b> : crises, spasmes, tremblements ou attaques	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
	<b>Néphrolithiase</b> (calculs rénaux) : douleur vive et intense sur le côté du dos, douleur ou sensation de brûlure lors de l'urination, urine rose, rouge ou brune, mauvaise odeur de l'urine, nausées, vomissements, fièvre, frissons	√		
	<b>Ulcère épigastrique</b> (lésions dans la paroi de l'estomac ou dans une partie du petit intestin) : douleur diffuse à l'estomac, perte d'appétit, nausées, vomissements, ballonnements, sensation de satiété précoce, éructation, brûlures d'estomac		√	
<b>RARE</b>	<b>Gastroentérite et gastrite</b> (inflammation de la paroi de l'estomac ou des intestins) : sensations de brûlure ou douleurs à la partie supérieure de l'abdomen ou à l'estomac, vomissements, diarrhée		√	
<b>FRÉQUENCE INDÉTERMINÉE</b>	<b>Oesophagite</b> (inflammation de la paroi du tube digestif) : sensations de brûlure ou douleurs dans le tube digestif		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des renseignements sur la façon de faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- téléphonant au numéro sans frais 1 866 234-2345

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

- Conservez le médicament à une température comprise entre 15 et 30 °C, à l'abri de l'humidité.
- Ne laissez pas Reddy-Saproptérine dans des endroits chauds ou humides, comme votre voiture ou votre salle de bain.
- Ne conservez pas Reddy-Saproptérine après la date de péremption ou si vous n'en avez plus besoin. Si vous jetez des comprimés, assurez-vous qu'ils sont hors de la portée des enfants.

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

### **Pour en savoir davantage au sujet de Reddy-Saproptérine :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés au patient. Ce document est accessible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.drreddys.com](http://www.drreddys.com)) ou peut être obtenu en téléphonant au 1 855 845-1739.

Le présent dépliant a été rédigé par Dr. Reddy's Laboratories Ltd. Dernière révision : 21 août 2023