



Análogo sintético de la tetrahidrobiopterina natural (BH4), cofactor de las hidroxilasas de fenilalanina, tirosina y triptófano. La sapropterina es utilizada en el tratamiento de las hiperfenilalaninurias por deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (fenilcetonuria) junto a una dieta restrictiva; produce un aumento de la actividad de la enzima reduciendo los niveles de fenilalanina en sangre. También se utiliza en los pacientes con deficiencia de síntesis de BH4.

USO CLÍNICO

Tratamiento de la hiperfenilalaninemia en niños de todas las edades (**A**) con fenilcetonuria que han demostrado responder a este tratamiento (BH4 sensibles) (**A**).

El tratamiento con sapropterina de la hiperfenilalaninemia en niños <4 años con fenilcetonuria BH4 sensible no ha sido específicamente estudiado, aunque existe experiencia clínica publicada de niños menores de esta edad que han recibido tratamiento. (**E: off-label**).

Tratamiento de la hiperfenilalaninemia en niños de todas las edades (**A**) debida a deficiencia de síntesis de BH4 (deficiencia de guanosina trifosfato ciclohidrolasa y de 6 piruvoil tetrahidrobiopterina sintasa).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Fenilcetonuria (deficiencia de fenilalanina hidroxilasa) sensible a BH4:

- Dosis inicial: 10 mg/kg/día vía oral, comprobar los niveles de fenilalanina a la semana de iniciar el tratamiento y de manera periódica durante el primer mes y ajustar al mes según los niveles de fenilalanina. Si al mes de tratamiento los niveles no han aumentado, aumentar a 20 mg/kg/día y si persistiese sin respuesta al cabo de un mes, suspender el tratamiento.
- La dosis de mantenimiento suele estar entre 5 y 20 mg/kg/día vía oral en función de los niveles de fenilalanina.

Deficiencias de síntesis de BH4:

- Dosis inicial de 2-5 mg/kg/día vía oral.
- La dosis se puede ajustar hasta 20 mg/kg/día.

Los comprimidos son de 100 mg, debiendo calcularse la dosis según el peso y redondearla al múltiplo de 100 más próximo (por ejemplo, una dosis precisa de 401-450 mg se redondea a 400 mg; una dosis de 451-499 mg a 500 mg).

Los comprimidos deben administrarse como dosis única diaria con una comida para aumentar la absorción, y a la misma hora del día preferentemente por la mañana. Los comprimidos prescritos se disuelven en un vaso de agua y la solución debe tomarse en los 15 o 20 minutos siguientes a su preparación.

Puede ser necesario dividir la dosis en 2-3 veces al día para optimizar la eficacia.

Para dosis menores de 100 mg, se disolverá un comprimido en 100 ml de agua y se administrará la cantidad de solución correspondiente a la dosis prescrita empleando un medidor con la graduación adecuada.

Determinación de la respuesta: se deben medir los niveles de fenilalanina basales y una semana después de administrar la dosis inicial. Si no se observa una reducción satisfactoria de la fenilalanina ($\geq 30\%$) aumentar la dosis hasta 20 mg/kg/día evaluando semanalmente los niveles de fenilalanina. Si al mes no se logra una reducción de los niveles plasmáticos de fenilalanina $\geq 30\%$ suspender el tratamiento (paciente no respondedor).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sapropterina o a alguno de sus excipientes.

PRECAUCIONES

- El tratamiento debe indicarse y supervisarse por un especialista en el tratamiento de la fenilcetonuria y la deficiencia de BH4. Los pacientes que reciben tratamiento con sapropterina deben proseguir con una dieta restrictiva en fenilalanina y continuar con la evaluación clínica periódica (ingesta de nutrientes, niveles de fenilalanina y tirosina, desarrollo psicomotor y ponderoestatural).
- Se recomienda precaución en el uso de sapropterina en pacientes con predisposición a convulsiones, ya que se ha observado aparición o exacerbación de estas en sujetos con deficiencia de BH4, aunque no en aquellos afectados de fenilcetonuria.
- En los pacientes con deficiencia de BH4 la administración de sapropterina puede asociarse a disminución significativa de tirosina en suero y líquido cefalorraquídeo, por lo que precisan monitorización y ajuste de los aportes.
- Se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.
- Si se suspende el tratamiento pueden elevarse los niveles de fenilcetonuria por encima de los niveles previos al tratamiento (efecto rebote).

EFFECTOS SECUNDARIOS

Las reacciones adversas descritas más frecuentes son la cefalea y la rinorrea.

Con mucha menor frecuencia pueden aparecer odinofagia, tos, diarrea, vómitos y dolor abdominal.

Se han descrito casos de inflamación de la mucosa gastrointestinal (esofagitis, gastritis), pudiendo dar lugar a úlceras y sangrados.

Se han descrito casos de hipersensibilidad, así como de hiperactividad.

También puede producirse hipofenilalaninemia durante el tratamiento y efecto rebote tras la retirada de este con niveles de fenilalanina superiores a los basales.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se debe administrar con precaución en pacientes en tratamiento con levodopa, se han descrito convulsiones, exacerbación de las convulsiones y aumento de la excitabilidad e irritabilidad en pacientes con deficiencia de BH4 y uso concomitante de levodopa y sapropterina.

El fenobarbital y derivados de valproato pueden disminuir los niveles de concentración de sapropterina.

Se recomienda precaución con la administración simultánea con inhibidores de la dihidrofolato reductasa (metotrexato, trimetoprima) ya que pudieran causar interacción con el metabolismo de la BH4 con disminución de la concentración de la misma, aunque no existen estudios disponibles al respecto.

La BH4 es un cofactor de la sintetasa de óxido nítrico, por lo que se recomienda precaución con la administración conjunta de agentes vasodilatadores que afectan al metabolismo del óxido nítrico (incluso los de administración tópica), tales como minoxidilo, gliceril nitrato, dinitrato de isosorbida, nitroprusiato sódico, molsidomina e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. El efecto aditivo puede conducir a hipotensión.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: manitol, fosfato de hidrogeno de calcio, anhidro de crospovidona tipo A, ácido ascórbico, Fumarato de esteárico sódico y Riboflavina.

Conservación: por debajo de 25 °C y preservarlo de la humedad.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>.

BIBLIOGRAFÍA

- Kuvan 100 mg. Ficha técnica. Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 28/11/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>
- Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. Asociación Española para el Estudio de los Errores Innatos del Metabolismo [consultado el 28/11/2020]. Disponible en: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo4.pdf>
- Sapropterin. En Pediatrics Lexi-Drugs Online [base de datos de internet] Hudson (OH): Lexicomp [fecha de actualización 19/11/2020, consultado el 28/11/2020].
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado el 10/05/2013]. Disponible en: www.uptodate.com
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).