

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

P^rKuvan[®]

Comprimés de dichlorhydrate de soproptérine

Comprimés, 100 mg, pour voie orale

Dichlorhydrate de soproptérine pour solution orale

Poudre, sachets de 100 mg et de 500 mg, pour voie orale

Produits liés au tractus digestif et au métabolisme

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy

Comté de Cork, Irlande

Distributeur :

BioMarin Pharmaceutical (Canada) Inc.

Toronto, Ontario

M5H 3C2

www.bmrn.com

Date d'approbation initiale :

2010, 04, 30 (comprimés, 100 mg)

2018, 11, 08 (poudre pour solution
orale, 100 mg et 500 mg)

Date de révision : JUL 05 2022

Numéro de contrôle de la présentation : à venir

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications, 1.1 Enfants	11/2021
1 Indications, 1.2 Personnes âgées	11/2021
4 Posologie et Administration, 4.1 Considérations posologiques	11/2021
4 Posologie et Administration, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique	11/2021
7 Mises en Garde et Précautions	11/2021
8 Effets Indésirables, 8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament	11/2021
8 Effets Indésirables, 8.2 Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques	11/2021

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
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
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
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	14

8	EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1	Aperçu des effets indésirables	15
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	15
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.....	19
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	19
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	21
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	22
9.3	Interactions médicament-comportement.....	22
9.4	Interactions médicament-médicament.....	22
9.5	Interactions médicament-aliment.....	24
9.6	Interactions médicament- plante médicinale	24
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	24
10.1	Mode d'action	24
10.2	Pharmacodynamie.....	24
10.3	Pharmacocinétique.....	25
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	27
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	28
14	ESSAIS CLINIQUES.....	29
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	29
14.2	Résultats de l'étude	31
15	MICROBIOLOGIE.....	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	36
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	38
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	49

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Kuvan® (dichlorhydrate de saproptérine, comprimés et 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 de Kuvan 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 Kuvan dans le cadre d'études cliniques [voir [14.2 Résultats d'étude](#)].

Enfants (âgés de moins de 1 mois) : L'efficacité et l'innocuité de Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan 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 à Kuvan 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 Kuvan doit être initié et supervisé par des médecins ayant de l'expérience dans le traitement et la prise en charge de la PCU. Les patients traités par Kuvan 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 de Kuvan (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 Kuvan. Une réponse satisfaisante se définit comme une diminution de ≥ 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 Kuvan est de 10 mg/kg, administrée une fois par jour.
- La réponse à Kuvan est déterminée par une modification du taux sanguin de Phe à la suite du traitement avec Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan à 20 mg/kg/jour sont considérés comme non répondeurs au traitement et ils doivent cesser de prendre Kuvan.
- Lorsque la présence d'une réponse à Kuvan 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 de Kuvan 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 Kuvan peut diminuer la concentration sanguine de Phe en dessous de la concentration thérapeutique désirée. Un ajustement de la dose de Kuvan 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 Kuvan, l'observance du traitement prescrit et le régime alimentaire du patient doivent être examinés avant d'envisager une modification posologique du Kuvan.
- Le traitement doit être arrêté uniquement sous la supervision du médecin traitant. Après l'arrêt du traitement par Kuvan, 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 Kuvan 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 Kuvan 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

Kuvan poudre pour solution orale peut-être reconstitué 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

Kuvan doit être administré par voie orale avec un repas pour augmenter l'absorption, et de préférence à la même heure chaque jour. Lorsque Kuvan est pris avec un repas riche en graisses 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 Kuvan 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 comprimés ou 4 sachets de 100 mg chacun. Une dose calculée de 451 mg à 499 mg doit être arrondie à 500 mg correspondant à 5 comprimés ou un sachet de 500 mg.

Si le patient prend Kuvan en comprimés, le nombre calculé de comprimés peuvent être avalés entiers ou dissous dans 120 à 240 mL (4 à 8 oz) d'eau ou de jus de pommes, solution qui doit être bue dans les 15 minutes suivant la dissolution. Pour accélérer la dissolution, vous pouvez agiter le mélange ou écraser les comprimés. Il est possible que les comprimés ne se dissolvent pas totalement. Les patients peuvent apercevoir des morceaux de comprimés flottant à la surface de l'eau ou du jus de pomme. S'il reste des morceaux de comprimés dans le verre après avoir bu le mélange, les patients devraient ajouter de l'eau ou du jus de pomme afin d'être sûrs de prendre la totalité du médicament. Les comprimés de Kuvan peuvent aussi être écrasés puis mélangés 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.

Si le patient prend Kuvan en 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. La poudre pour solution orale de Kuvan peut aussi être mélangée 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 comprimés ou le contenu 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) [‡]	Nombre de comprimés ou de sachets à dissoudre (uniquement concentration de 100 mg*)	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 les comprimés ou la poudre de Kuvan. 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) [†]	Nombre de comprimés ou de sachets à dissoudre (uniquement concentration de 100 mg)	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

[†]Volume d'eau ou de jus de pommes pour dissoudre les comprimés ou la poudre de Kuvan. 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 Kuvan 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'évènement se situaient dans les limites de la normale. Le sujet a suspendu son traitement pendant 24 heures puis a recommencé à prendre Kuvan sans présenter de signes ou de symptômes anormaux. Après sa commercialisation, un enfant a reçu Kuvan 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 de dichlorhydrate de saproptérine à une dose supérieure à la dose maximale recommandée de 20 mg/kg/jour.

Dans une étude clinique visant à évaluer les effets de Kuvan 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	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 100 mg	acide ascorbique (USP), crospovidone (NF), phosphate dicalcique (USP), D-mannitol (USP), riboflavine (USP) et stéarylfumarate de sodium (NF).
Orale	Poudre pour solution orale en sachets de 100 mg et 500 mg	acide ascorbique (USP), D-mannitol (USP), citrate de potassium (USP) et sucralose (NF).

Description

Les comprimés de Kuvan sont des comprimés non biseautés, non pelliculés, à libération immédiate pour une utilisation par voie orale. Chaque comprimé contient 100 mg de dichlorhydrate de saproptérine (ce qui équivaut à 76,8 mg de base de saproptérine). Les comprimés sont ronds, de couleur blanc cassé à jaune clair, marbrés et gravés avec « 177 ».

Les comprimés de Kuvan sont proposés en flacons de polyéthylène haute densité, munis d'un opercule en aluminium scellé et fermés par un bouchon à l'épreuve des enfants. Chaque flacon contient 120 comprimés, un dessicatif en gel de silice ainsi qu'une bobine en polyester de qualité pharmaceutique.

La poudre pour solution orale de Kuvan est offerte en sachets à dose unique renfermant 100 mg de dichlorhydrate de saproptérine (ce qui équivaut à 76,8 mg de base de saproptérine) et en sachets à dose unique renfermant 500 mg de dichlorhydrate de saproptérine (ce qui équivaut à 384 mg de base de saproptérine). La poudre va de la couleur blanc cassé au jaune clair.

La poudre pour solution orale de Kuvan est présentée en sachets individuels de polyéthylène stratifié de polyéthylène téréphtalate et aluminium, thermosoudés sur les quatre côtés. Une encoche interne est entaillée dans le coin du sachet pour faciliter l'ouverture du sachet. Chaque boîte contient 30 sachets à dose unique.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Surveillance des taux sanguins de Phe pendant le traitement

Le traitement avec Kuvan 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 Kuvan, 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 Kuvan 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 Kuvan devraient également être traités avec un régime à teneur réduite en phénylalanine. L'instauration d'un traitement par Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan

Les patients atteints de PCU ne répondent pas tous au traitement par Kuvan (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 Kuvan. 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 Kuvan [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 Kuvan [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 Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan. 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 Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan est contre-indiqué pour les patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques au Kuvan [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 Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan avec le lévodopa

Procéder avec précaution lors de l'administration de Kuvan chez des patients qui reçoivent du levodopa. 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 Kuvan. Les patients doivent être surveillés pour des signes d'hyperactivité [voir [5 SURDOSAGE](#)].

Crises

Procéder avec précaution lorsque Kuvan 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 Kuvan.

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 placentaire 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 µmol/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 Kuvan 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 Kuvan à une femme enceinte.

Travail et accouchement : Les effets de Kuvan sur le travail et l'accouchement n'ont pas été étudiés. L'utilisation de Kuvan 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, Kuvan 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 Kuvan dans le cadre d'études cliniques [voir [14.2 Résultats d'études](#)]. L'innocuité et l'efficacité de Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan 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 à Kuvan par rapport aux patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan, 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 ≥ 2 % des patients traités avec Kuvan) 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 Kuvan 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 Kuvan à une dose de 10 à 20 mg/kg/jour pendant 26 semaines, les EIG suivants ont été signalés chez des patients traités par Kuvan : gastro-entérites, éruptions cutanées, surdosage et stomatite. Environ 30 % des 27 patients pédiatriques traités par Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan et 59 patients ont reçu un placebo. Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à Kuvan 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 Kuvan (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 (≥ 2 %) traité avec Kuvan 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 ≥ 2 % des patients traités avec Kuvan au cours des études cliniques contrôlées portant sur Kuvan (PKU-003 and PKU-006)

Terme préféré MedDRA	Placebo (n = 59)	Kuvan (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 %)
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 Kuvan à des 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 Kuvan (PKU-008), 111 patients atteints de PCU ont été traités avec Kuvan 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 Kuvan. 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 Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan ont eu une concentration sanguine de Phe inférieure à 120 µmol/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 Kuvan 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 Kuvan 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 musculo-squelettiques 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 Kuvan (PKU-001, PKU-003, PKU-004 et PKU-006)

Paramètre Critère notable (plages de référence)	Études contrôlées		Tous les patients traités avec Kuvan (n=579)
	Placebo (n=59)	Kuvan (n=74)	
Nombre de patients soumis aux essais de laboratoire	59	74	578
Hématocrite			
augmentation > 20 % par rapport à la base de référence et ≥ 1,3 x LSN (34,9 ~ 44,5 %)	-	-	1 (0,2 %)

Leucocytes			
diminution > 30 % par rapport à la base de référence et ≤ 0,6 x LIN (3,4 ~ 10,5 x 10 ⁹ /L)	-	-	1 (0,2 %)
augmentation > 25 % par rapport à la base de référence et > 1,5 x LSN (3,4 ~ 10,5 x 10 ⁹ /L)	-	-	1 (0,2 %)
Éosinophiles (%)			
augmentation > 100 % par rapport à la base de référence et > 3 x LSN (1 ~ 4 %)	-	-	1 (0,2 %)
Lymphocytes (%)			
diminution > 10 % par rapport à la base de référence et < 0,2 x LIN (17 ~ 42 %)	-	-	1 (0,2 %)
Neutrophiles (nombre)			
diminution > 5 % par rapport à la base de référence et < 0,5 x LIN (1,5 ~ 8 x 10 ⁹ /L)	2 (3,4 %)	2 (2,7 %)	2 (0,3 %)
> 1,6 x LSN (1,5 ~ 8 x 10 ⁹ /L)	-	-	8 (1,4 %)
Plaquettes			
Toute diminution par rapport à la base de référence et < 0,6 x LIN (150 ~ 450 x 10 ⁹ /L)	-	-	4 (0,7 %)
augmentation ≥ 100 % par rapport à la base de référence et > 2 x LSN (150 ~ 450 x 10 ⁹ /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 Kuvan (PKU-001, PKU-003, PKU-004 et PKU-006)

Paramètre Critère notable (plages de référence)	Études contrôlées		Tous les patients traités avec Kuvan (n=579)
	Placebo (n=59)	Kuvan (n=74)	
Nombre de patients soumis aux essais de laboratoire	59	74	578
Phosphatase alcaline			
Toute diminution par rapport à la base de référence et < 0,4 x LIN (138 ~ 511 U/L)	-	-	1 (0.2%)
ALAT			
Augmentation > 20% par rapport à la base de référence et > 3 x LSN (0 ~ 45 U/L)	-	-	6 (1.0%)
ASAT			

Augmentation > 50% par rapport à la base de référence et > 2 x LSN (0 ~ 40 U/L)	1 (1.7%)	-	3 (0.5%)
GGT			
Augmentation > 10% par rapport à la base de référence et > 3 x LSN (6 ~ 37 U/L)	-	1 (1.4%)	3 (0.5%)
Glucose			
< 0.5 x LIN (70 ~ 100 mg/dL)	-	-	1 (0.2%)
LDH			
< 0.1 x LIN (145 ~ 345 U/L)	-	-	1 (0.2%)
Potassium			
> 1.2 x LSN (3.6 ~ 5 mmol/L)	-	1 (1.4%)	3 (0.5%)
Bilirubine totale			
Augmentation > 5% par rapport à la base de référence et > 2.5 x LSN (0.1 ~ 1 mg/dL)	-	-	2 (0.3%)
Cholesterol total			
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 de Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan plus élevée est nécessaire pour inhiber la BCRP par comparaison à la P-gp puisque la puissance d'inhibition pour la BCRP ($IC_{50} = 267 \mu\text{M}$) est inférieure à celle pour la P-gp ($IC_{50} = 158 \mu\text{M}$) *in vitro*. Le potentiel d'une augmentation clinique significative de l'exposition systémique des substrats de la BCRP par Kuvan 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

Médicament administrés concurremment	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 Kuvan avec tous les produits médicinaux causant une vasodilatation.</p> <p>Surveiller la tension artérielle lors de l'administration de Kuvan 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].</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 Kuvan aux patients qui reçoivent des médicaments connus pour modifier le métabolisme du folate [voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].
Lévopoda	É	Convulsions, exacerbation des convulsions, surstimulation ou irritabilité	Procéder avec précautions lors de l'administration de Kuvan aux patients qui reçoivent de la Lévopoda [voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].
Médicaments qui sont des substrats de la BCRP (p. ex. la rosuvastatine)	Étude <i>in vitro</i>	L'administration concomitante de Kuvan peut augmenter l'exposition systémique aux médicaments qui sont des substrats de la BCRP	Procéder avec précaution lors de l'administration de Kuvan 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

Kuvan 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 Kuvan 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 µmol/L (moyenne : 747 ± 152,6 µmol/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 suite à la prise d'aliments durant toute la période de 24 heures.

Effet de Kuvan 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 de Kuvan chez des sujets sains lors d'une administration non à jeun sous une forme dissoute dans l'eau ou avalée intacte

	C_{max} (ng/mL)	t_½ (h)	T_{max} (h) (range)	ASC_{0-t}
Dose unique moyenne				
Étude PKU-005 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
Étude PKU-009 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
Étude PKU-013 Comprimés de 100 mg 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_{max} et de 87% de la ASC (dissolution dans l'eau). Il existait cependant une importante variabilité entre les valeurs de C_{max} et de la ASC individuelles chez les sujets, selon le mode d'administration et les prises alimentaires. Au cours des essais cliniques de Kuvan, 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 Kuvan 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'ASC_{0-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'ASC_{0-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)
CL/F (L/h/kg)					
Moyenne ± é.t.	81,5 ± 92,4	50,7 ± 20,1	51,7 ± 21,9	39,2 ± 9,3	37,9 ± 20,2
(Médiane)	(53,6)	(48,4)	(47,4)	(38,3)	(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 de Kuvan n'a pas été modifiée par le sexe.
- **Polymorphisme génétique** : L'influence des polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique de Kuvan n'a pas été étudiée.
- **Origine ethnique** : La pharmacocinétique de Kuvan n'a pas été modifiée par la race.
- **Insuffisance hépatique** : Aucun patient atteint d'insuffisance hépatique n'a été évalué dans le cadre d'essais cliniques avec Kuvan. Surveiller les tests de la fonction hépatique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique recevant du Kuvan, 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 de Kuvan [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Comprimés :

Entreposez à une température de 20 °C à 25 °C ; des excursions sont autorisées entre 15 °C et 30 °C [consultez Température ambiante contrôlée USP]. Conserver le contenant parfaitement fermé. Protégez de l'humidité.

Poudre pour solution orale :

Entreposez à une température de 15 à 30 °C [consultez Température ambiante contrôlée USP]. Protégez de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière n'est requise.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

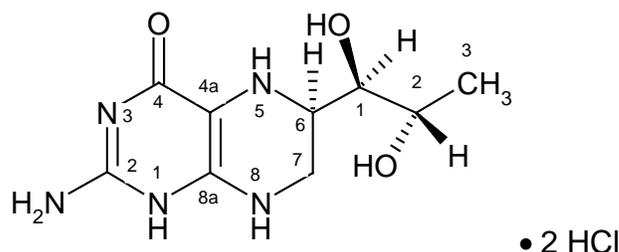
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

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 : $C_9H_{15}N_5O_3 \cdot 2HCl$ – 314.17



Formule de structure :

Propriétés physicochimiques : le dichlorhydrate de saproptérine, l'ingrédient pharmaceutique actif de Kuvan, est une préparation de synthèse du sel de dichlorhydrate présent dans la tétrahydrobioptérine naturelle (BH4). Le dichlorhydrate de saproptérine est un cristal de couleur blanc cassé à jaune clair ou une poudre cristalline. Le dichlorhydrate de saproptérine est très hydrosoluble, peu soluble dans le méthanol et l'éthanol, et est pratiquement insoluble dans les autres solvants organiques. Il fond (avec décomposition) à 231-241 °C. Plusieurs formes polymorphes ont été identifiées ; cependant, la substance pharmaceutique est fabriquée sous un unique polymorphe anhydre stable.

Caractéristiques du produit :

La 6R-BH4 (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-BH4 est un cofacteur endogène pour une diversité d'enzymes, y compris la phénylalanine-4 hydroxylase (PAH). La BH4 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-BH4, développée pour le traitement par voie orale de la HPA chez les patients atteints de PCU. Comme la BH4 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 ^o 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	Kuvan 10 mg/kg ou placebo, voie orale, une fois par jour pendant 6 semaines	Patients PCU (n = 88) 41 sous Kuvan 47 sous placebo	20 ans (de 8 à 49 ans)	51 H/37 F
PKU-006	Multicentrique, randomisée, menée à double insu contre placebo	Kuvan 20 mg/kg ou placebo, voie orale, une fois par jour pendant 10 semaines	Patients PCU (n = 45) 33 sous Kuvan 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	Kuvan 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	Kuvan 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	Kuvan 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 Kuvan.	Patients atteints de PCU (n = 111)	16 ans (4 à 50 ans)	67 M/44 F
SPARK	Étude multicentrique ouverte, contrôlée, randomisée	Kuvan 10 mg/kg/jour 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	Kuvan 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	Kuvan 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	Kuvan 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 d'un (1) mois à 49 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 de Kuvan 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 ≥ 450 $\mu\text{mol/L}$ et qui ne suivaient pas de diète pauvre en Phe. Tous les patients ont reçu un traitement avec Kuvan à la posologie de 10 mg/kg/jour pendant 8 jours. Dans le cadre de cette étude, la réponse au traitement avec Kuvan a été définie comme une diminution $\geq 30\%$ du taux sanguin de Phe par rapport à la base de référence. Le 8^e 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 à Kuvan 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 Kuvan (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^e semaine pour le groupe traité avec Kuvan par rapport au changement moyen dans le groupe sous placebo.

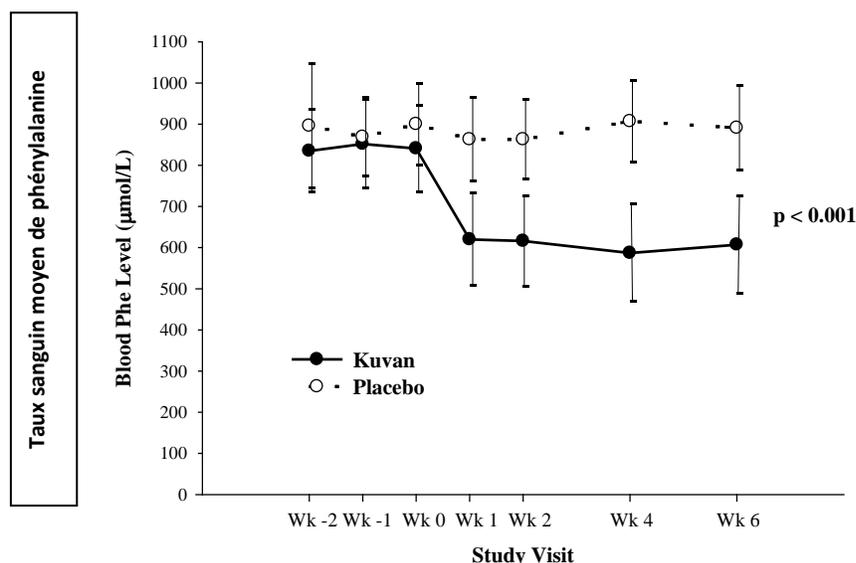
Les résultats montraient qu'en base de référence, le taux sanguin moyen (\pm é.t.) de la Phe était de 843 (± 300) $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe sous Kuvan et de 888 (± 323) $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe sous placebo. À la 6^e semaine, le groupe sous Kuvan présentait un taux sanguin moyen (\pm é.t.) de Phe de 607 (± 377) $\mu\text{mol/L}$ et le groupe sous placebo présentait un taux sanguin moyen de Phe de 891 (± 348) $\mu\text{mol/L}$. À la 6^e semaine, les groupes traités avec Kuvan et avec un placebo présentaient un changement moyen du taux sanguin de Phe de -239 and 6 $\mu\text{mol/L}$, respectivement (pourcentage du changement moyen de -29% (± 32) et 3% (± 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

	Kuvan (n=41)	Placebo (n=47)
Taux sanguin de Phe ($\mu\text{mol/L}$)		
Moyenne (\pm é.t.)	843 (\pm 300)	888 (\pm 323)
Percentiles (25 ^e , 75 ^e)	620, 990	618, 1141
Taux sanguin de Phe 6^e semaine ($\mu\text{mol/L}$)		
Moyenne (\pm é.t.)	607 (\pm 377)	891 (\pm 348)
Percentiles (25 ^e , 75 ^e)	307, 812	619, 1143
Changement moyen du taux sanguin de Phe entre la base de référence et la 6^e semaine ($\mu\text{mol/L}$)		
Moyenne ajustée (\pm ES) ²	-239 (\pm 38)	6 (\pm 36)
Percentiles (25 ^e , 75 ^e)	-397, -92	-96, 93
Pourcentage du changement moyen du taux sanguin de Phe entre la base de référence et la 6^e semaine		
Moyenne (\pm é.t.)	- 29 (\pm 32)	3 (\pm 33)
Percentiles (25 ^e , 75 ^e)	-61, -11	-13, 12

¹Les 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 Kuvan ou le placebo a débuté à la semaine 0.
²valeur 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^e semaine et pour co-variables 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 Kuvan à la 1^{re} semaine et a été maintenu jusqu'à la 6^e semaine (Figure 1).

Figure 1 : Taux sanguin moyen de phénylalanine (Phe) en fonction du temps¹

¹Les barres d'erreur indiquent un intervalle de confiance à 95 %.

Remarque : les patients ont débuté le traitement avec Kuvan 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 Kuvan dans l'étude PKU-001 et avaient participé à l'étude PKU-003 jusqu'à son terme. Au cours de la 1^{ère} partie, les patients ont été soumis à une titration forcée de la dose pendant 6 semaines avec 3 cycles consécutifs de 2 semaines avec Kuvan 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) μ mol/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 de Kuvan (mg/kg/jour)	Nombre de patients	Taux sanguin moyen (\pm é.t.) de Phe (μ mol/L)	Changements moyens (\pm é.t.) du taux sanguin de Phe par rapport à la semaine 0 (μ mol/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^e partie, les patients ont été assignés à une dose fixe de Kuvan pendant 12 semaines en fonction de leur réponse aux 3 doses reçues dans la 1^{ère} partie. Sur les 80 patients de la 2^e partie, 6 (8 %)

patients ont reçu 5 mg/kg/jour, 37 (46 %) patients ont reçu 10 mg/kg/jour et 37 (46 %) patients 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^e semaine étaient de -172 (\pm 391) μ mol/L, -176 (\pm 259) μ mol/L et -209 (\pm 437) μ mol/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 μ mol/L lors de la sélection. Tous les patients ont été traités en ouvert avec Kuvan à une posologie de 20 mg/kg/jour pendant 8 jours au cours de la 1^e partie de l'étude. La réponse à Kuvan a été définie comme une diminution \geq 30 % du taux sanguin de Phe entre la base de référence et le 8^e jour et un taux sanguin de Phe \leq 300 μ mol/L. Le 8^eme jour, 50 patients (56 %) ont été considérés comme répondant à Kuvan. Dans la 2^eme partie de l'étude, 45 de ces enfants atteints de PCU, qui avaient répondu à Kuvan dans la 1^ere partie de l'étude, ont ensuite été randomisés selon un rapport de 3:1 pour recevoir un traitement avec Kuvan 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 Kuvan, avec une diminution moyenne \pm é.t. par rapport à la base de référence de 148 \pm 134,2 μ mol/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 Kuvan 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 Kuvan 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 μ mol/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 Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan 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

(≥ 120 à < 360 $\mu\text{mol/L}$). La tolérance moyenne ajustée à la Phe alimentaire dans le groupe traité par Kuvan 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 Kuvan 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 $\mu\text{mol/L}$ à la visite de sélection. La partie 1 de l'étude (4 semaines, $n = 95$) visait à déterminer si les sujets répondaient au Kuvan 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 Kuvan et l'apport alimentaire en Phe devaient demeurer constants bien que si la concentration sanguine de Phe chutait en dessous de 120 $\mu\text{mol/L}$, 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 Kuvan comme décrit ci-dessus. Les sujets répondant au Kuvan 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 à Kuvan. 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 $\mu\text{mol/L}$ et 375 $\mu\text{mol/L}$ 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 ± 5 points. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié pendant l'utilisation à long terme du Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan pouvait être réduite si le sujet ne tolérait pas 20 mg/kg/jour. En outre, si la concentration sanguine de Phe dépassait 240 $\mu\text{mol/L}$, l'apport en Phe pouvait être graduellement diminué. Au cours de la sous-étude de 6 mois, l'efficacité de Kuvan 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 µg/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 placentaire 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 Kuvan, 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr KUVAN

Comprimés de dichlorhydrate de saproptérine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Kuvan** 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 **Kuvan**.

Pour quoi Kuvan est-il utilisé?

- Kuvan 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 Kuvan agit-il?

Kuvan 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 Kuvan aura un effet sur votre organisme tant que vous n'aurez pas commencé le traitement.

Quels sont les ingrédients dans Kuvan?

Ingrédients médicinaux : dichlorhydrate de saproptérine

Ingrédients non médicinaux : acide ascorbique, crospovidone, phosphate dicalcique, D-mannitol, riboflavine et stéarylfumarate de sodium.

Kuvan est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés de 100 mg.

Remarque : Kuvan est aussi disponible sous forme de poudre pour solution orale en sachets de 100 mg et 500 mg. Assurez-vous que votre professionnel de la santé vous a bien prescrit des comprimés.

Ne prenez pas Kuvan 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 Kuvan, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires 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 des 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 Kuvan dans votre corps.
- prenez des médicaments contre la dysfonction érectile comme le Viagra (sildénafil), le Levitra (vardénafil) ou le 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 à connaître :

Kuvan 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 Kuvan 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 d'un (1) an et enfants de moins de 7 ans peuvent présenter une faible concentration sanguine en Phe.

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

Kuvan 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 Kuvan.

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 Kuvan :

- Lévodopa (utilisée pour traiter la maladie de Parkinson)

- Médicaments pour le traitement du cancer ou 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 le Viagra (sildénafil), le Levitra (vardénafil) ou le Cialis (tadalafil).
- Rosuvastatine (utilisée pour réduire les gras dans le sang)

Comment prendre Kuvan :

Prenez Kuvan exactement selon la prescription de votre médecin ou de votre professionnel de la santé.

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

Préparation de la dose de Kuvan :

Adultes et enfants pesant plus de 20 kg :

- Vous pouvez avaler les comprimés de Kuvan entiers, les dissoudre dans de l'eau ou du jus de pomme, ou encore les écraser dans des aliments mous.
- Si vous choisissez de dissoudre les comprimés :
 - Ajoutez les comprimés à une quantité d'eau ou de jus de pomme allant d'une demi-tasse à une tasse, puis buvez la solution dans les 15 minutes suivant le mélange.
 - La dissolution des comprimés peut prendre quelques minutes. Pour accélérer la dissolution, vous pouvez agiter le mélange ou écraser les comprimés.
 - Il est possible que les comprimés ne se dissolvent pas totalement. Des morceaux de comprimés peuvent flotter à la surface de l'eau ou du jus de pomme. Ceci est normal et vous pouvez les avaler en toute sécurité.
 - Si vous remarquez toujours la présence de morceaux de comprimés dans le verre après avoir bu le mélange, ajoutez de l'eau ou du jus de pommes dans le verre et buvez. Ceci permet d'être sûr de prendre la totalité du médicament.
- Si vous choisissez d'écraser les comprimés :
 - Écrasez les comprimés à l'aide d'un broyeur de pilules, puis mélangez-les à une petite portion d'aliments mous comme de la compote de pommes ou une crème dessert. Mangez le mélange dans un délai de 15 minutes.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera le nombre de comprimés de Kuvan dont vous avez besoin pour préparer votre dose.

Enfants âgés d'un mois ou plus et pesant 20 kg ou moins :

- Donnez la dose à votre enfant en écrasant d'abord ou en dissolvant le ou les comprimés de Kuvan dans de l'eau ou du jus de pomme.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera :
 - Le nombre de comprimés de Kuvan requis pour une dose
 - La quantité d'eau ou de jus de pommes requise pour mélanger une dose de Kuvan
 - La quantité de mélange à donner à votre enfant
- Donnez à votre enfant une partie ou la totalité du mélange (comprimés avec eau ou jus de pomme) par la bouche à l'aide d'une seringue doseuse orale.
- Donnez à votre enfant la quantité exacte de mélange que votre professionnel de la santé vous a indiquée.
- Pour préparer la dose de votre enfant, vous aurez besoin des fournitures suivantes :
 - Le nombre de comprimés de Kuvan 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.
 - Un broyeur de pilules
 - 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 Kuvan à un enfant âgé d'au moins 1 mois et pesant 20 kg ou moins :

Étape 1 : Trouvez une surface de travail plane et propre.

Étape 2 : Placez une petite tasse d'eau ou de jus de pommes, une seringue doseuse orale, un gobelet de médicament vide et un broyeur de pilules sur une surface de travail plane et propre (voir Figure A).

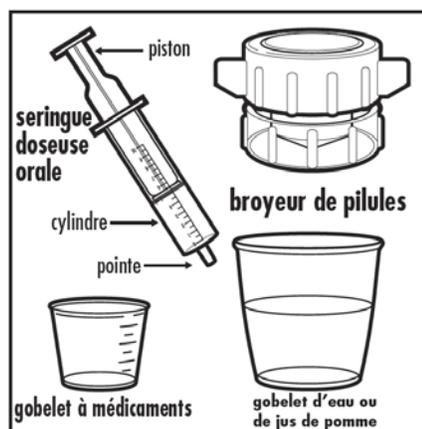


Figure A

Étape 3 : 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).



Figure B

Étape 4 : Utilisez le broyeur de pilules pour écraser les comprimés de Kuvan. Le(s) comprimé(s) sera/seront ainsi plus facile(s) à dissoudre. (voir Figures C et D).

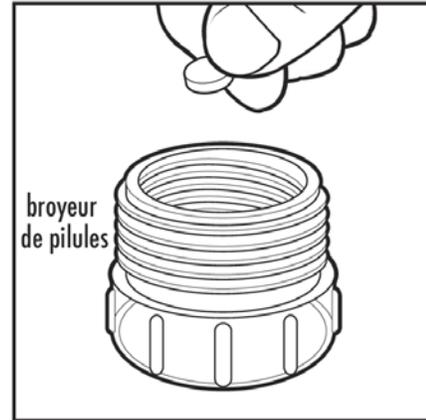


Figure C

et

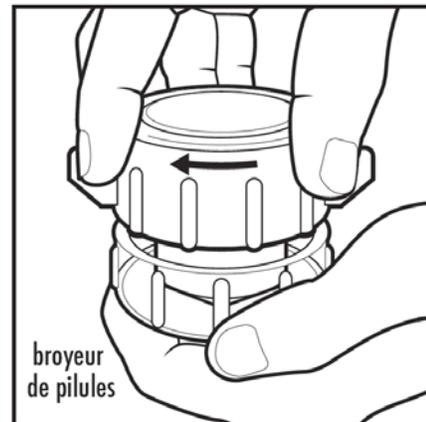


Figure D

Étape 5 : Placez le(s) comprimé(s) écrasé(s) de Kuvan dans le gobelet de médicament (voir Figure E).

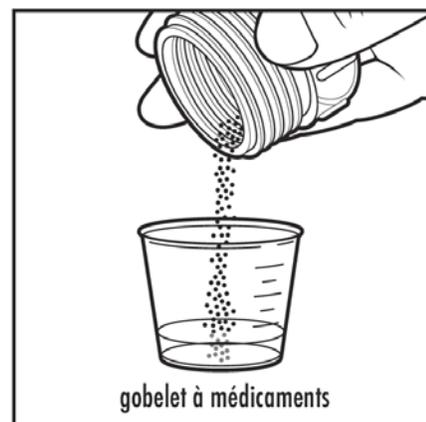


Figure E

Étape 6 : Remuez avec la petite cuillère ou l'ustensile propre jusqu'à ce que le(s) comprimé(s) soit/soient dissous (voir Figure F). Il est normal d'apercevoir de très petits morceaux de comprimé à la surface du mélange.

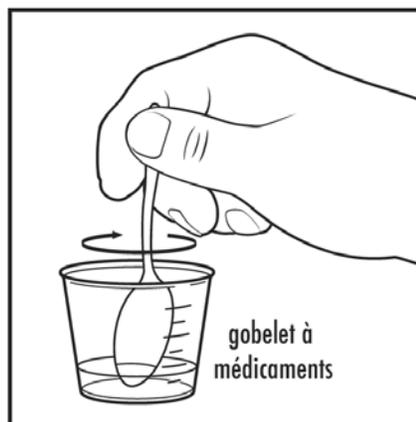


Figure F

Étape 7 : 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 G).

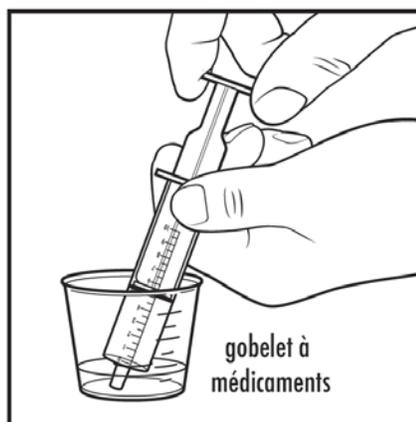


Figure G

Étape 8 : 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 H).

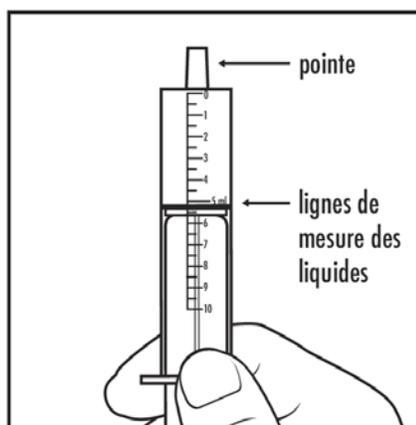


Figure H

Étape 9 : 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 I).

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.



Figure I

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.

Étape 10 : 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.

Lorsque Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan pour vous aider à maintenir vos taux sanguins de Phe dans la gamme désirée.

Dose habituelle :

- La dose de Kuvan est établie en fonction du poids corporel. La posologie initiale de Kuvan : 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 Kuvan.

- Chez les enfants, en particulier, la dose de Kuvan augmentera à mesure qu'ils grandissent.

Surdosage :

Les patients qui ont accidentellement trop pris de Kuvan 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 vous occupez avez pris trop de Kuvan, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de Kuvan, prenez-la dès que vous vous en rendez compte ce jour-là. 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 comme prévu. Vous ne devez en aucun cas prendre deux doses le même jour.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Kuvan?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Kuvan. 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 Kuvan. Si vous développez d'autres effets secondaires pendant votre traitement avec Kuvan, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

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	
FRÉQUENT	Lymphadénopathie (gonflement des ganglions lymphatiques) : grosseur sous la peau, sensible ou douloureuse au toucher	✓		
PEU FRÉQUENT	Œdème (enflure) : accumulation de liquide sous la peau des membres inférieurs	✓		
	Urticaire : éruption cutanée boursouflée avec des démangeaisons	✓		
	Réactions allergiques graves : respiration forte et sifflante, difficulté à respirer, toux, se sentir étourdi ou s'évanouir, devenir rouge, nausées et éruptions cutanées			✓
	Troubles œsophagiens (tube digestif) : douleur à l'œsophage, brûlures d'estomac intenses	✓		
	Pâleur cutanée	✓		
	Haut-le-cœur (bâilonnement, vomissements, nausées)	✓		
	Essoufflement	✓		
	Gonflement de la paupière	✓		
	Gorge serrée			✓
	Convulsions : crises, spasmes, tremblements ou attaques	✓		
	Néphrolithiase (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	✓		
	Ulcère épigastrique (lésions dans la paroi de l'estomac ou dans une partie du petit intestin) : douleur diffuse à l'estomac, perte d'appétit,			✓

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	
	nausées, vomissements, ballonnements, sensation de satiété précoce, éructation, brûlures d'estomac		
RARE	Gastroentérite et gastrite (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		✓
FRÉQUENCE INDÉTERMINÉE	Œsophagite (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.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets indésirables que vous soupçonnez être associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site internet de Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-eng.php>) 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 :

- Stockez dans un endroit frais et sec entre 20 °C et 25 °C; des excursions entre 15 °C et 30 °C sont permises.
- Ne laissez pas Kuvan dans des endroits chauds ou humides, comme votre voiture ou votre salle de bain.
- Conservez Kuvan dans son flacon d'origine, en fermant le bouchon hermétiquement.
- Protégez de l'humidité. Ne pas retirer le dessicatif (le petit sachet contenu dans le flacon avec les comprimés). Le dessicatif absorbe l'humidité.
- La couleur des comprimés peut changer avec le temps et devenir jaune. Ceci est normal et vous pouvez prendre ces comprimés.
- Ne conservez pas Kuvan après la date d'expiration 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 Kuvan :

- 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur la Base de données sur les produits pharmaceutiques 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.biomarin.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-597-6744.
- Pour toutes questions, ou pour signaler des problèmes, veuillez appeler au 1-877-597-6744

Le présent dépliant a été rédigé par BioMarin International Limited.

Dernière révision JUL 05 2022

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrKUVAN

Dichlorhydrate de saproptérine poudre pour solution orale

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Kuvan** 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 **Kuvan**.

Pour quoi Kuvan est-il utilisé?

- Kuvan 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 Kuvan agit-il?

Kuvan 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 Kuvan aura un effet sur votre organisme tant que vous n'aurez pas commencé le traitement.

Quels sont les ingrédients dans Kuvan?

Ingrédients médicinaux : dichlorhydrate de saproptérine

Ingrédients non médicinaux : Acide ascorbique, citrate de potassium, D-mannitol, et sucralose.

Kuvan est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre pour solution orale : 100 mg et 500 mg

Remarque : Kuvan est aussi disponible sous forme de comprimés de 100 mg. Assurez-vous que votre professionnel de la santé vous a bien prescrit des sachets de poudre.

Ne prenez pas Kuvan 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 Kuvan, 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 Kuvan dans votre corps.
- prenez des médicaments contre la dysfonction érectile comme le Viagra (sildénafil), le Levitra (vardénafil) ou le 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 à connaître :

Kuvan 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 Kuvan 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 d'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 Kuvan. Votre médecin continuera à analyser votre concentration sanguine de Phe pendant toute la durée de votre traitement par Kuvan pour s'assurer que votre concentration sanguine de Phe ne devienne pas trop haute ni trop basse.

Kuvan 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 Kuvan.

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 Kuvan :

- 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 le Viagra (sildénafil), le Levitra (vardénafil) ou le Cialis (tadalafil).
- Rosuvastatine (utilisée pour réduire les gras dans le sang)

Comment prendre Kuvan :

Prenez Kuvan exactement selon la prescription de votre médecin ou de votre professionnel de la santé.

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

Assurez-vous de connaître la dose prescrite de Kuvan et de savoir si vous devez utiliser des sachets de Kuvan de 100 mg, 500 mg, ou des deux types de sachets pour préparer la dose.

Pour les enfants pesant 20 kg ou moins, seuls les sachets de 100 mg de Kuvan doivent être utilisés.

Les patients (adultes et enfants) pesant plus de 20 kg peuvent utiliser les sachets de 100 mg et/ou de 500 mg pour préparer leur dose.

Préparation de la dose de Kuvan :

Adultes et enfants pesant plus de 20 kg (sachets de Kuvan de 100 mg et/ou de 500 mg) :

- Videz le contenu du ou des sachets de Kuvan (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.

Pour les enfants âgés de 1 mois ou plus pesant 20 kg ou moins (sachets de Kuvan 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 Kuvan requis pour une dose
 - La quantité d'eau ou de jus de pommes requise pour mélanger une dose de Kuvan
 - 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 Kuvan 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 Kuvan à un enfant d'au moins 1 mois pesant 20 kg ou moins (sachets de Kuvan de 100 mg seulement) :

Étape 1 : Trouvez une surface de travail plane et propre.

Étape 2 : 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).

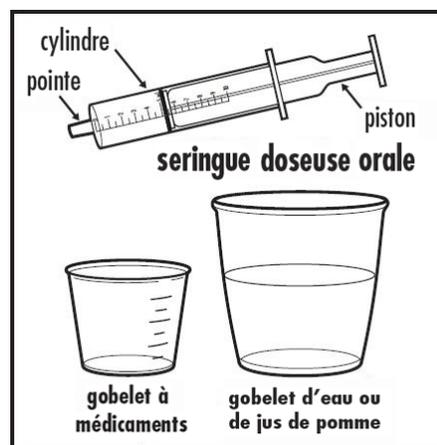


Figure A

Étape 3 : 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).

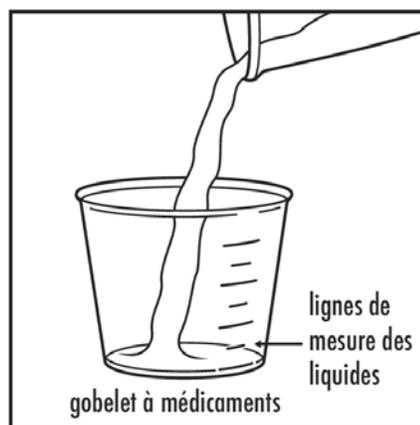


Figure B

Étape 4 : Vérifiez l'étiquette du ou des sachets de Kuvan. Si le sachet indique 100 mg de Kuvan, versez tout le contenu du sachet de Kuvan dans le gobelet à médicaments (voir Figure C).

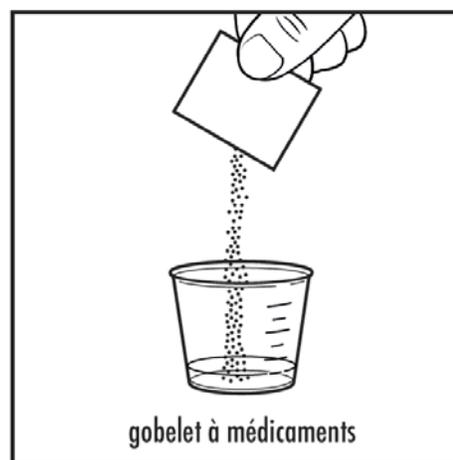


Figure C

Étape 5 : Remuez avec la petite cuillère ou l'ustensile propre jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute (voir Figure D).

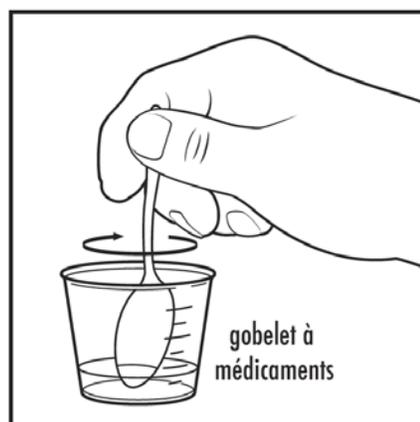


Figure D

Étape 6 : 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).

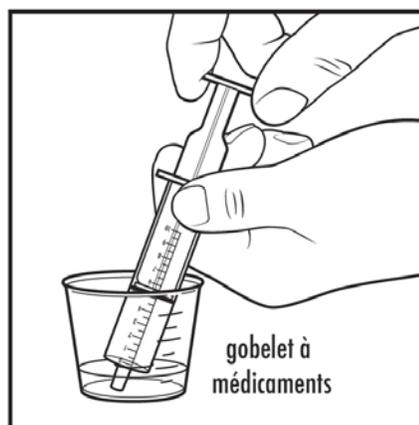


Figure E

Étape 7 : 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).

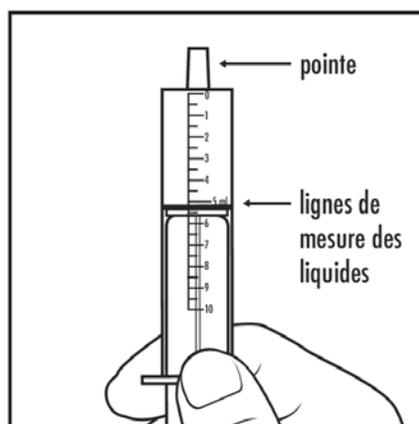


Figure F

Étape 8 : 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).

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.

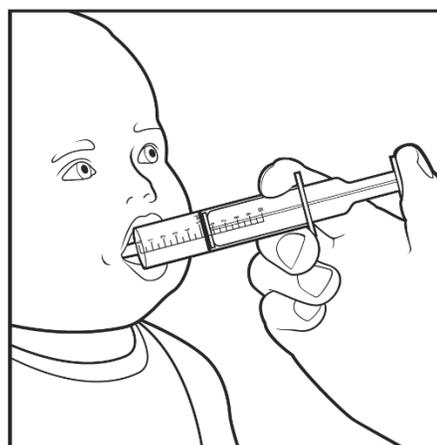


Figure G

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.

Étape 9 : 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.

Lorsque Kuvan 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 Kuvan 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 Kuvan pour vous aider à maintenir vos taux sanguins de Phe dans la gamme désirée.

Dose habituelle :

- La dose de Kuvan est établie en fonction du poids corporel. La posologie initiale de Kuvan : 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 Kuvan.
- Chez les enfants, en particulier, la dose de Kuvan augmentera à mesure qu'ils grandissent.

Surdosage :

Les patients qui ont accidentellement trop pris de Kuvan 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 vous occupez avez pris trop de Kuvan, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de Kuvan, 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 Kuvan?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Kuvan. 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 Kuvan. Si vous développez d'autres effets secondaires pendant votre traitement avec Kuvan, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- | | |
|--|--|
| • Écoulement nasal et congestion | • Diminution de l'appétit |
| • Infection des voies aériennes supérieures (comme un rhume) | • Infection de l'oreille externe |
| • Toux | • Mal de tête |
| • Mal de gorge | • Sensation de fatigue |
| • Ulcères buccaux | • Fièvre |
| • Douleurs dentaires | • Vision floue |
| • Douleurs à l'estomac ou au ventre | • Colère |
| • Vomissements | • Énurésie nocturne |
| • Nausées | • Enrouement |
| • Diarrhée | • Changements de couleur des cheveux |
| • Flatulences | • Ecchymoses |
| • Sensation de vertige | • Éruptions cutanées, rougeurs de la peau, envie de s'écorcher la peau |
| • Tremblements | • 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	
FRÉQUENT	Lymphadénopathie (gonflement des ganglions lymphatiques) : grosseur sous la peau, sensible ou douloureuse au toucher	✓		
PEU FRÉQUENT	Œdème (enflure) : accumulation de liquide sous la peau des membres inférieurs	✓		
	Urticaire : éruption cutanée boursouflée avec des démangeaisons	✓		
	Réactions allergiques graves : respiration forte et sifflante, difficulté à respirer, toux, se sentir étourdi ou s'évanouir, devenir rouge, nausées et éruptions cutanées			✓
	Troubles œsophagiens (tube digestif) : douleur à l'œsophage, brûlures d'estomac intenses	✓		
	Pâleur cutanée	✓		
	Haut-le-cœur (bâillonnement, vomissements, nausées)	✓		
	Essoufflement	✓		
	Gonflement de la paupière	✓		
	Gorge serrée			✓
	Convulsions : crises, spasmes, tremblements ou attaques	✓		
	Néphrolithiase (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	✓		

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	
	Ulçère épigastrique (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		✓
RARE	Gastroentérite et gastrite (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		✓
FRÉQUENCE INDÉTERMINÉE	Œsophagite (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.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site internet de Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-eng.php>) 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 :

- Stockez à des températures entre 15 °C et 30 °C. Protégez de l'humidité.
- Ne laissez pas Kuvan dans des endroits chauds ou humides, comme votre voiture ou votre salle de bain.
- Ne conservez pas Kuvan après la date d'expiration 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 Kuvan :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur la Base de données sur les produits pharmaceutiques, 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.biomarin.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-597-6744.
- Pour toutes questions, ou pour signaler des problèmes, veuillez appeler au 1-877-597-6744

Le présent dépliant a été rédigé par BioMarin International Limited.

Dernière révision JUL 05 2022