

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kuvan 100 mg comprimé pour solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pour solution buvable contient 100 mg de dichlorhydrate de saproptérine (équivalent à 77 mg de saproptérine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pour solution buvable

Comprimé pour solution buvable de couleur blanc cassé à jaune pâle portant le nombre « 177 » imprimé sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kuvan est indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les adultes et chez les enfants de tous âges atteints de phénylcétonurie (PCU), qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement (voir rubrique 4.2).

Kuvan est également indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les adultes et chez les enfants quelque soit leur âge atteints du déficit en tétrahydrobioptérine (BH4), qui ont été identifiés comme répondeurs à ce type de traitement (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Kuvan doit être initié et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement de la PCU et du déficit en BH4.

Une gestion active des apports alimentaires en phénylalanine et en protéines totales pendant le traitement par Kuvan est nécessaire pour garantir un contrôle adéquat des taux sanguins de phénylalanine et un bon équilibre nutritionnel.

L'HPA due à une PCU ou à un déficit en BH4 étant une maladie chronique, une fois la réponse au traitement démontrée, Kuvan est prévu pour une utilisation à long terme. Cependant, les données concernant l'utilisation à long terme de Kuvan sont limitées.

Posologie

Kuvan est disponible en comprimés de 100 mg. La dose quotidienne calculée à partir du poids corporel doit être arrondie au multiple de 100 le plus proche. Par exemple, une dose calculée de 401 à 450 mg doit être arrondie à 400 mg, ce qui correspond à 4 comprimés. Une dose calculée de 451 à 499 mg doit être arrondie à 500 mg, ce qui correspond à 5 comprimés.

PCU

La dose initiale de Kuvan chez l'adulte et l'enfant atteints de PCU est de 10 mg/kg de poids corporel, une fois par jour. La dose est ajustée, habituellement entre 5 et 20 mg/kg/jour, pour atteindre et maintenir les taux sanguins requis de phénylalanine tels que définis par le médecin.

Déficit en BH4

La dose initiale de Kuvan chez l'adulte et l'enfant atteints de déficit en BH4 est de 2 à 5 mg/kg de poids corporel, une fois par jour. Les doses peuvent être ajustées jusqu'à 20 mg/kg/jour. Il peut être nécessaire de diviser la dose quotidienne totale en 2 ou 3 prises, réparties sur la journée, afin d'optimiser l'effet thérapeutique.

Population pédiatrique

La posologie est la même chez les adultes et les enfants.

Patients âgés

La sécurité et l'efficacité de Kuvan chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Il convient d'être prudent en cas de prescription chez le sujet âgé.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

La sécurité et l'efficacité de Kuvan chez l'insuffisant rénal ou hépatique n'ont pas été établies. Il convient d'être prudent lors de la prescription chez ces patients.

Détermination de la réponse

Il est essentiel d'initier Kuvan aussitôt que possible afin d'éviter l'apparition de manifestations cliniques irréversibles, de troubles neurologiques chez l'enfant, ainsi que de déficits cognitifs et de troubles psychiatriques chez l'adulte, consécutifs à l'élévation prolongée des taux sanguins de phénylalanine.

La réponse au Kuvan est déterminée par la diminution du taux sanguin de phénylalanine.

Les taux sanguins de phénylalanine doivent être contrôlés avant d'initier Kuvan et après 1 semaine de traitement par Kuvan à la dose initiale recommandée. Si une réduction insatisfaisante des taux sanguins de phénylalanine est observée, la dose de Kuvan peut alors être augmentée hebdomadairement jusqu'à un maximum de 20 mg/kg/jour en poursuivant la surveillance hebdomadaire des taux sanguins de phénylalanine sur une période d'un mois. Les apports alimentaires en phénylalanine doivent être maintenus à un niveau constant pendant cette période.

Une réponse satisfaisante est définie par une réduction $\geq 30\%$ des taux sanguins de phénylalanine ou l'atteinte des objectifs thérapeutiques concernant les taux sanguins de phénylalanine définis pour chaque patient par le médecin. Les patients qui ne parviennent pas à atteindre ce niveau de réponse au cours de la période test d'un mois doivent être considérés comme non-répondeurs, ces patients ne doivent pas être traités par Kuvan et la prise de Kuvan doit être interrompue.

Lorsque la réponse à Kuvan a été établie, la posologie peut être ajustée dans la fourchette de 5 à 20 mg/kg/jour selon la réponse au traitement.

Il est recommandé de mesurer les taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine une à deux semaine(s) après chaque ajustement posologique et de les surveiller ensuite fréquemment sous le contrôle du médecin.

Les patients traités par Kuvan doivent poursuivre un régime pauvre en phénylalanine et doivent subir des examens cliniques réguliers (tels qu'une surveillance des taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine, de l'apport alimentaire et du développement psychomoteur).

Ajustements de posologie

Le traitement par Kuvan peut diminuer les taux sanguins de phénylalanine en-deçà du niveau thérapeutique souhaité. Afin d'atteindre et de maintenir des taux sanguins de phénylalanine dans la fourchette thérapeutique souhaitée, un ajustement de la dose de saproptérine ou une modification des apports alimentaires en phénylalanine peut être nécessaire.

Les taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine doivent être mesurés, particulièrement chez les enfants, une à deux semaines après chaque ajustement posologique et surveillés fréquemment ensuite, sous le contrôle du médecin.

En cas de mauvais contrôle des taux sanguins de phénylalanine pendant le traitement par Kuvan, l'observance du patient au traitement prescrit et au régime alimentaire doit être vérifiée avant d'envisager un ajustement de la dose de Kuvan.

L'arrêt du traitement par Kuvan ne doit s'effectuer que sous la surveillance d'un médecin. Une surveillance plus fréquente peut être nécessaire car les taux sanguins de phénylalanine peuvent augmenter. Une modification du régime alimentaire peut être nécessaire pour maintenir les taux sanguins de phénylalanine dans la fourchette thérapeutique souhaitée.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être administrés en une dose quotidienne unique lors d'un repas, (pour améliorer l'absorption), et à la même heure chaque jour, de préférence le matin.

Les patients doivent être prévenus qu'il ne faut pas avaler la capsule de dessicant qui se trouve dans le flacon.

Le nombre de comprimés prescrit doit être placé dans un verre ou une tasse d'eau et doit être agité jusqu'à dissolution. La dissolution des comprimés peut prendre quelques minutes. Les comprimés peuvent être écrasés afin d'accélérer la dissolution. De petites particules peuvent être visibles dans la solution mais elles n'affecteront pas l'efficacité du médicament. La solution doit être prise dans les 15 à 20 minutes.

Adultes

Le nombre de comprimés prescrit doit être placé dans un verre ou une tasse contenant 120 à 240 mL d'eau et agité jusqu'à dissolution.

Population pédiatrique

Enfants ayant un poids corporel supérieur à 20 kg

Le nombre de comprimés prescrit doit être placé dans un verre ou une tasse contenant au maximum 120 mL d'eau et agité jusqu'à dissolution.

Enfants ayant un poids corporel inférieur ou égal à 20 kg

Les dispositifs nécessaires à l'administration de Kuvan chez des enfants de poids corporel inférieur ou égal à 20 kg (c.-à-d. godet-doseurs gradués à 20, 40, 60 et 80 mL ; seringues pour administration orale de 10 mL et 20 mL graduées tous les 1 mL) ne sont pas inclus dans la boîte de Kuvan. Ces dispositifs sont mis à la disposition des centres de pédiatrie spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme pour être distribués aux personnes en charge des patients.

Selon la dose (en mg/kg/jour), le nombre approprié de comprimés doit être dissous dans le volume d'eau indiqué dans les tableaux 1 à 4, le volume de solution à administrer étant calculé en fonction de la dose quotidienne prescrite. Les comprimés prescrits pour une dose de 2, 5, 10 et 20 mg/kg/jour doivent être placés dans un godet-doseur (gradué de façon adéquate à 20, 40, 60 et 80 mL) avec la quantité d'eau indiquée dans les tableaux 1 à 4 et agités jusqu'à dissolution.

Si, en fonction de la dose quotidienne prescrite, seule une partie de cette solution doit être administrée, une seringue pour administration orale devra être utilisée pour prélever dans le godet-doseur le volume de solution à administrer et le transférer dans un verre ou une tasse en vue de l'administration du médicament. Chez les jeunes enfants qui ne sont pas capables de boire dans un verre ou une tasse, la solution correspondant à la dose quotidienne prescrite pourra être administrée directement dans la bouche à l'aide de la seringue pour administration orale. Pour les volumes ≤ 10 mL, une seringue pour

administration orale de 10 mL devra être utilisée et pour les volumes > 10 mL, une seringue pour administration orale de 20 mL.

Le tableau 1 présente les informations posologiques à utiliser chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg pour une dose de 2 mg/kg/jour, le tableau 2 pour une dose de 5 mg/kg/jour, le tableau 3 pour une dose de 10 mg/kg/jour et le tableau 4 pour une dose de 20 mg/kg/jour.

Tableau 1 : informations posologiques pour une dose de 2 mg/kg par jour chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg

Poids (kg)	Posologie totale (mg/jour)	Nombre de comprimés à dissoudre	Volume de dissolution (mL)	Volume de solution à administrer (mL) (arrondi)
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

Tableau 2 : informations posologiques pour une dose de 5 mg/kg par jour chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg

Poids (kg)	Posologie totale (mg/jour)	Nombre de comprimés à dissoudre	Volume de dissolution (mL)	Volume de solution à administrer (mL)
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

Tableau 3 : informations posologiques pour une dose de 10 mg/kg par jour chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg

Poids (kg)	Posologie totale (mg/jour)	Nombre de comprimés à dissoudre	Volume de dissolution (mL)	Volume de solution à administrer (mL)
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

Tableau 4 : informations posologiques pour une dose de 20 mg/kg par jour chez les enfants pesant jusqu'à 20 kg

Poids (kg)	Posologie totale (mg/jour)	Nombre de comprimés à dissoudre	Volume de dissolution (mL)	Volume de solution à administrer (mL)
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

Après administration : toute solution restante doit être éliminée, celle-ci ne devant pas être utilisée au-delà de 20 minutes.

Pour le nettoyage, le piston doit être retiré du cylindre de la seringue pour administration orale. Les deux parties de la seringue pour administration orale et le godet-doseur doivent être lavés à l'eau chaude et séchés à l'air libre. Une fois que la seringue pour administration orale est sèche, le piston doit être replacé à l'intérieur du cylindre de la seringue. La seringue pour administration orale et le godet-doseur doivent ensuite être rangés en attendant l'utilisation suivante.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Apport alimentaire

Les patients traités par Kuvan doivent continuer à suivre un régime pauvre en phénylalanine et à subir des examens cliniques réguliers (tels qu'une surveillance des taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine, de l'apport alimentaire et du développement psychomoteur).

Faibles taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine

Un dysfonctionnement prolongé ou récidivant de la voie métabolique de la phénylalanine-tyrosine-dihydroxy-L-phénylalanine (DOPA), peut entraîner un déficit de la synthèse des protéines et des neurotransmetteurs corporels. L'exposition prolongée à de faibles taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine pendant la petite enfance a été associée à des troubles du neurodéveloppement. Un suivi effectif des apports alimentaires en phénylalanine et des apports protéiques globaux pendant le traitement par Kuvan est nécessaire afin d'assurer un contrôle approprié des taux sanguins de phénylalanine et de tyrosine ainsi que de l'équilibre nutritionnel.

Modification de l'état de santé

La consultation d'un médecin est recommandée au cours d'une maladie intercurrente car les taux sanguins de phénylalanine peuvent augmenter.

Troubles convulsifs

Il convient d'être prudent lors de la prescription de Kuvan chez les patients traités par lévodopa. Des cas de convulsions, d'exacerbation des convulsions, d'augmentation de l'excitabilité et de l'irritabilité ont été observés lors de l'administration concomitante de lévodopa et de saproptérine chez des patients atteints de déficit en BH4 (voir rubrique 4.5).

Arrêt du traitement

Un rebond, caractérisé par une élévation des taux sanguins de phénylalanine au dessus des niveaux pré-traitement, peut survenir à l'arrêt du traitement.

Les données concernant l'utilisation à long terme de Kuvan sont limitées.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Bien que l'administration concomitante d'inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (comme le méthotrexate ou le triméthoprime) n'ait pas été étudiée, de tels médicaments peuvent interférer avec le métabolisme de la BH4. La prudence est recommandée en cas d'utilisation de ces médicaments au cours du traitement par Kuvan.

La BH4 est un cofacteur de l'oxyde nitrique synthétase. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de Kuvan et de tous les médicaments induisant une vasodilatation, y compris ceux administrés par voie locale, car cela peut affecter le métabolisme ou l'action de l'oxyde nitrique (NO), notamment les donneurs de NO classiques (comme le trinitrate de glycéryle, le dinitrate d'isosorbide, le nitroprussiate de sodium et la molsidomine), les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) et le minoxidil.

Il convient d'être prudent en cas de prescription de Kuvan chez des patients recevant un traitement par lévodopa. Des cas de convulsions, d'exacerbation de convulsions, d'augmentation de l'excitabilité et de l'irritabilité ont été observés lors de la co-administration de lévodopa et de saproptérine chez des patients atteints de déficit en BH4.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Kuvan chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la mise bas ou le développement post-natal.

Les données sur les risques maternels et/ou embryo-fœtaux associés à la maladie, issues de l'étude *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study* portant sur un nombre modéré de grossesses et de naissances vivantes (entre 300 et 1 000) chez des femmes atteintes de PCU, ont montré que des taux de phénylalanine non contrôlés, supérieurs à 600 µmol/L, sont associés à une incidence très élevée d'anomalies neurologiques et cardiaques, de retards de croissance et de dysmorphies faciales. Les taux sanguins maternels en phénylalanine doivent donc être strictement contrôlés avant et pendant la grossesse. Si les taux sanguins maternels en phénylalanine ne sont pas strictement contrôlés avant et pendant la grossesse, cela peut être néfaste pour la mère et le fœtus. La restriction sous contrôle médical des apports alimentaires en phénylalanine avant et pendant toute la grossesse est le premier choix de traitement dans cette population de patients.

L'utilisation de Kuvan ne sera envisagée que si le traitement par le régime alimentaire strict ne suffit pas à réduire les taux sanguins de phénylalanine de façon adéquate. Il convient d'être prudent en cas de prescription chez la femme enceinte.

Allaitement

En l'absence de données sur l'excrétion de la saproptérine ou de ses métabolites dans le lait maternel, Kuvan ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Lors des études précliniques, aucun effet de la saproptérine sur la fertilité masculine et féminine n'a été observé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Kuvan n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Environ 35 % des 579 patients âgés de 4 ans et plus qui ont reçu un traitement par dichlorhydrate de saproptérine (5 à 20 mg/kg/jour) dans le cadre des essais cliniques de Kuvan ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des céphalées et une rhinorrhée.

Dans le cadre d'un autre essai clinique, environ 30 % des 27 enfants âgés de moins de 4 ans qui ont reçu un traitement par dichlorhydrate de saproptérine (10 ou 20 mg/kg/jour) ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une « diminution du taux d'acide aminé » (hypophénylalaninémie), des vomissements et une rhinite.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Lors des essais cliniques pivots de Kuvan, les effets indésirables suivants ont été identifiés.

Les fréquences indiquées ci-après répondent aux définitions suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire :

Fréquence indéterminée : Réactions d'hypersensibilité (dont des réactions allergiques graves) et éruption cutanée

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquent : Hypophénylalaninémie

Affections du système nerveux :

Très fréquent : Céphalées

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Très fréquent : Rhinorrhée

Fréquent : Douleur pharyngolaryngée, congestion nasale, toux

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : Diarrhée, vomissements, douleur abdominale

Population pédiatrique

La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables chez les enfants ont été essentiellement similaires à ce qui a été observé chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des céphalées et des sensations vertigineuses ont été rapportées après une administration de dichlorhydrate de saproptérine supérieure à la dose maximale recommandée de 20 mg/kg par jour. Le traitement du surdosage doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, médicaments divers des voies digestives et du métabolisme, Code ATC : A16AX07

Mécanisme d'action

L'hyperphénylalaninémie (HPA), qui correspond à une élévation anormale des taux sanguins de phénylalanine, est habituellement due à des mutations récessives autosomiques des gènes codants pour l'enzyme phénylalanine hydroxylase (dans le cas de la phénylcétonurie, PCU) ou pour les enzymes impliquées dans la biosynthèse ou la régénération de la 6R-tétrahydrobioptérine (6R-BH4) (dans le cas du déficit en BH4). Le déficit en BH4 correspond à un ensemble de troubles dus à des mutations ou des délétions des gènes codants pour l'une des cinq enzymes impliquées dans la biosynthèse ou le recyclage de la BH4. Dans les deux cas, la phénylalanine ne peut être efficacement transformée en tyrosine, un acide aminé, ce qui entraîne une élévation des taux sanguins de phénylalanine.

La saproptérine est une version synthétique de la 6R-BH4 naturelle, qui est un cofacteur des phénylalanine, tyrosine et tryptophane hydroxylases.

L'objectif de l'administration de Kuvan chez les patients atteints de PCU répondeurs à la BH4 est de renforcer l'activité de la phénylalanine hydroxylase déficiente et, par conséquent, d'augmenter ou de restaurer suffisamment le métabolisme oxydatif de la phénylalanine afin de réduire ou de maintenir les taux sanguins de phénylalanine, de prévenir ou de réduire l'accumulation de phénylalanine et d'accroître la tolérance aux apports alimentaires en phénylalanine. La justification de l'administration de Kuvan chez les patients atteints de déficit en BH4 est de pallier les taux déficients en BH4, et ainsi de restaurer l'activité de la phénylalanine hydroxylase.

Efficacité clinique

Le programme de développement clinique de phase III pour Kuvan était composé de 2 études randomisées, contrôlées contre placebo, chez des patients atteints de PCU. Les résultats de ces études démontrent l'efficacité de Kuvan dans la réduction des taux sanguins de phénylalanine et dans l'accroissement de la tolérance aux apports alimentaires en phénylalanine.

Chez 88 sujets à PCU mal contrôlée et présentant des taux sanguins élevés de phénylalanine lors de la sélection des patients, le dichlorhydrate de saproptérine 10 mg/kg/jour a significativement réduit les taux sanguins de phénylalanine par comparaison au placebo. Les valeurs initiales des taux sanguins de phénylalanine pour le groupe traité par Kuvan et pour le groupe placebo étaient similaires (respectivement $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ et $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$ (moyenne \pm écart-type (ET)). A la fin de la période des 6 semaines de l'étude, les taux sanguins de phénylalanine avaient diminué, par rapport aux valeurs initiales, de $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ (moyenne \pm ET) dans le groupe traité par saproptérine (n=41), alors qu'ils avaient augmenté de $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ dans le groupe placebo (n=47) ($p < 0,001$). Parmi les patients avec des taux sanguins initiaux de phénylalanine $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, 41,9 % (13/31) de ceux traités par saproptérine et 13,2 % (5/38) de ceux ayant reçu le placebo ont présenté des taux sanguins de phénylalanine $< 600 \mu\text{mol/l}$ à la fin de la période des 6 semaines de l'étude ($p=0,012$).

Dans une autre étude, contrôlée contre placebo, d'une durée de 10 semaines, 45 patients atteints de PCU avec des taux sanguins de phénylalanine contrôlés sous un régime stable pauvre en phénylalanine (phénylalaninémie $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ au recrutement) ont été randomisés selon un rapport 3:1 en un groupe traité par dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour (n=33) et un groupe placebo (n=12). Après 3 semaines de traitement par dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour, les taux sanguins de phénylalanine ont été significativement réduits ; la baisse moyenne (\pm ET) du taux sanguin de phénylalanine par rapport aux taux initiaux a été de $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$) dans ce groupe. Après 3 semaines, les sujets des groupes saproptérine et placebo ont poursuivi leur régime pauvre en phénylalanine et les apports alimentaires en phénylalanine ont été augmentés ou diminués au moyen de suppléments standard en phénylalanine avec pour objectif de maintenir des taux sanguins de phénylalanine $< 360 \mu\text{mol/l}$. La tolérance à la phénylalanine alimentaire a été significativement différente dans le groupe traité par saproptérine et dans le groupe placebo. L'augmentation moyenne (\pm ET) de la tolérance à la phénylalanine alimentaire a été de $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/jour}$ pour le groupe traité par dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour, contre $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/jour}$ pour le groupe placebo ($p = 0,006$). Pour le groupe traité par saproptérine, la tolérance totale moyenne (\pm ET) à la phénylalanine alimentaire a été de $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/jour}$ pendant le traitement par dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour, contre $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/jour}$ avant le traitement.

Population pédiatrique

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de population de Kuvan ont été étudiées dans le cadre d'une étude multicentrique contrôlée, randomisée, en ouvert, chez des enfants âgés de moins de 4 ans ayant un diagnostic confirmé de PCU.

56 patients pédiatriques atteints de PCU âgés de moins de 4 ans ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit 10 mg/kg/jour de Kuvan plus un régime pauvre en phénylalanine (n = 27), soit uniquement un régime pauvre en phénylalanine (n = 29) sur une période de 26 semaines.

L'objectif était de maintenir les taux sanguins de phénylalanine, chez tous les patients, dans un intervalle de 120 à 360 $\mu\text{mol/L}$ (c'est-à-dire ≥ 120 et $< 360 \mu\text{mol/L}$) par le biais d'un apport alimentaire contrôlé pendant les 26 semaines de la période d'étude. Si, au bout d'environ 4 semaines, la tolérance d'un patient à la phénylalanine n'avait pas augmenté de $> 20 \%$ par rapport aux valeurs initiales, la dose de Kuvan était alors augmentée directement à 20 mg/kg/jour.

Les résultats de cette étude ont montré que l'administration quotidienne de 10 ou 20 mg/kg/jour de Kuvan plus un régime pauvre en phénylalanine entraînait des améliorations statistiquement significatives de la tolérance à la phénylalanine alimentaire en comparaison avec la seule restriction des apports alimentaires en phénylalanine, tout en maintenant les taux sanguins de phénylalanine dans les limites de l'intervalle ciblé (≥ 120 et $< 360 \mu\text{mol/L}$). La valeur moyenne ajustée de la tolérance à la phénylalanine alimentaire dans le groupe traité par Kuvan plus un régime pauvre en phénylalanine a été de $80,6 \text{ mg/kg/jour}$ et a été supérieure de façon statistiquement significative ($p < 0,001$) à la valeur moyenne ajustée de la tolérance à la phénylalanine alimentaire dans le groupe sous régime pauvre en phénylalanine uniquement ($50,1 \text{ mg/kg/jour}$).

Des études limitées ont été conduites chez des patients âgés de moins de 4 ans ayant un déficit en BH4 en utilisant une autre formulation de la même substance active (saproptérine) ou une préparation non enregistrée de BH4.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La saproptérine est facilement absorbée après administration orale du comprimé dissous, et la concentration sanguine maximale (C_{max}) est atteinte 3 à 4 heures après administration à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de la saproptérine sont influencés par l'alimentation. L'absorption de la saproptérine est supérieure après un repas riche en graisses et en calories, par comparaison à l'administration à jeun, avec, en moyenne, des concentrations sanguines maximales 40 à 85 % plus élevées qui sont atteintes 4 à 5 heures après l'administration.

La biodisponibilité absolue et la biodisponibilité chez l'homme après administration orale ne sont pas connues.

Distribution

Lors des études non cliniques, la saproptérine s'est diffusée principalement dans les reins, les surrénales et le foie, d'après les concentrations de bioptérine totale et réduite. Chez le rat, après administration intraveineuse de saproptérine radiomarquée, une distribution de la radioactivité a été observée chez le fœtus. Un passage de la bioptérine totale dans le lait a été mis en évidence chez le rat traité par voie intraveineuse. Aucune augmentation des concentrations totales de bioptérine chez les fœtus ou dans le lait n'a été observée chez le rat après administration orale de 10 mg/kg de dichlorhydrate de saproptérine.

Biotransformation

Le dichlorhydrate de saproptérine est principalement métabolisé dans le foie en dihydrobioptérine et en bioptérine. Comme le dichlorhydrate de saproptérine est une version synthétique de la 6R-BH4 naturelle, on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'il emprunte les mêmes voies métaboliques, dont la régénération de la 6R-BH4.

Élimination

Après administration intra-veineuse chez le rat, la saproptérine est principalement excrétée dans les urines. Après administration orale, elle est principalement éliminée par voie fécale, avec une faible excrétion urinaire.

Pharmacocinétique de population

L'analyse de la pharmacocinétique de population de la saproptérine incluant des patients de la naissance à 49 ans a montré que le poids corporel est la seule co-variable influençant de façon notable la clairance ou le volume de distribution.

Interactions médicamenteuses

Les études réalisées *in vitro* ont montré qu'il est possible que Kuvan inhibe la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) dans l'intestin à la dose thérapeutique. Les implications cliniques de ces résultats ne sont pas connues. L'administration concomitante de Kuvan peut augmenter l'exposition systémique aux médicaments qui sont des substrats de la P-gp ou de la BCRP. *In vitro*, la saproptérine n'a ni inhibé CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4/5, ni induit CYP1A2, 2B6 ou 3A4/5.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité (système nerveux central, respiratoire, cardiovasculaire, urogénital) et de toxicologie des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une augmentation de l'incidence des altérations morphologiques microscopiques rénales (basophilie des tubes collecteurs) a été observée chez le rat après administration orale chronique de dichlorhydrate de saproptérine à une dose légèrement supérieure ou égale à la dose maximale recommandée chez l'homme.

La saproptérine s'est révélée faiblement mutagène dans les cellules bactériennes et une augmentation des aberrations chromosomiques a été détectée dans les cellules pulmonaires et ovariennes du hamster chinois. La saproptérine ne s'est cependant pas révélée génotoxique lors du test *in vitro* sur les lymphocytes humains, ni lors des tests du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Aucune activité tumorigène n'a été observée lors d'une étude de carcinogénicité orale chez la souris à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour (12,5 à 50 fois l'intervalle des doses thérapeutiques humaines).

Des vomissements ont été observés lors des études pharmacologiques de sécurité et des études de toxicité à doses répétées. Les vomissements sont considérés comme liés au pH de la solution contenant la saproptérine.

Aucune activité tératogène n'a été clairement démontrée chez le rat et le lapin à des doses environ 3 à 10 fois supérieures à la dose maximum recommandée chez l'homme, basées sur la surface corporelle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)
Phosphate de calcium hydrogène, anhydre
Crospovidone type A
Acide ascorbique (E300)
Sodium stéaryl fumarate
Riboflavine (E101)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène de haute densité (PEHD) avec bouchon de sécurité pour enfants. Les flacons sont scellés par un sceau en aluminium. Chaque flacon contient un petit tube en plastique de dessiccant (gel de silice).

Chaque flacon contient 30, 120 ou 240 comprimés.

1 flacon par carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Élimination :

Pas d'exigences particulières.

Manipulation :

Les patients doivent être prévenus qu'il ne faut pas avaler la capsule de dessicant présente dans le flacon.

Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 4.2 : Posologie et mode d'administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/481/001
EU/1/08/481/002
EU/1/08/481/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 2 décembre 2008
Date de dernier renouvellement : 2 décembre 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE OU L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE OU L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Sans objet

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

BOÎTE ET ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kuvan 100 mg comprimé pour solution buvable
Dichlorhydrate de saproptérine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé pour solution buvable contient 100 mg de dichlorhydrate de saproptérine (équivalent à 77 mg de saproptérine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pour solution buvable
120 comprimés pour solution buvable
240 comprimés pour solution buvable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale, après dissolution.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Chaque flacon de Kuvan contient un petit tube plastique de dessiccant (gel de silice). Ne pas avaler le tube, ni son contenu.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/481/001
EU/1/08/481/002
EU/1/08/481/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

kuvan

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Kuvan 100 mg comprimé pour solution buvable Dichlorhydrate de saproptérine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Kuvan et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Kuvan
3. Comment prendre Kuvan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Kuvan
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Kuvan et dans quel cas est-il utilisé ?

Kuvan contient le principe actif saproptérine qui est une copie synthétique d'une molécule produite par l'organisme appelée tétrahydrobioptérine (BH4). La BH4 est nécessaire à l'organisme pour utiliser un acide aminé appelé phénylalanine qui sert à fabriquer un autre acide aminé appelé tyrosine.

Kuvan est utilisé, chez les adultes et les enfants de tous âges, pour traiter l'hyperphénylalaninémie (HPA) ou la phénylcétonurie (PCU). L'HPA et la PCU ont pour conséquence des taux sanguins anormalement élevés de phénylalanine qui peuvent être nocifs. Kuvan abaisse ces taux sanguins chez certains patients qui répondent à la BH4 et peut ainsi aider à augmenter la quantité de phénylalanine pouvant être contenue dans le régime alimentaire.

Ce médicament est également utilisé, chez les adultes et les enfants de tous âges, pour traiter une maladie héréditaire appelée déficit en BH4, maladie qui se caractérise par une production insuffisante de BH4 par l'organisme. Du fait des très faibles taux de BH4, la phénylalanine n'est pas utilisée correctement et ses taux augmentent jusqu'à provoquer des effets nocifs. En remplaçant la BH4 que l'organisme est incapable de produire, Kuvan réduit l'excès nocif de phénylalanine dans le sang et augmente la tolérance alimentaire à la phénylalanine.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Kuvan ?

Ne prenez jamais Kuvan

Si vous êtes allergique à la saproptérine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Kuvan, en particulier :

- si vous avez 65 ans ou plus,
- si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques,

- si vous êtes malade. Une consultation chez le médecin est recommandée lorsque vous êtes malade car les taux sanguins de phénylalanine peuvent augmenter,
- si vous avez des prédispositions aux convulsions.

Lorsque vous serez traité par Kuvan, votre médecin pratiquera un examen sanguin pour en vérifier la teneur en phénylalanine et en tyrosine et il pourra décider d'ajuster la dose de Kuvan ou votre régime alimentaire, si nécessaire.

Vous devez poursuivre votre traitement diététique conformément aux recommandations de votre médecin. Ne modifiez pas votre régime alimentaire sans contacter votre médecin. Malgré la prise de Kuvan, vous pourriez développer des troubles neurologiques sévères si vos taux sanguins de phénylalanine ne sont pas bien contrôlés. Votre médecin devra continuer à surveiller fréquemment vos taux sanguins de phénylalanine durant votre traitement par Kuvan **afin de s'assurer qu'ils ne sont ni trop élevés ni trop bas.**

Autres médicaments et Kuvan

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devez notamment informer votre médecin si vous utilisez :

- de la lévodopa (utilisée pour traiter la maladie de Parkinson),
- des médicaments pour le traitement du cancer (par exemple, le méthotrexate),
- des médicaments pour le traitement des infections bactériennes (par exemple, le triméthopime),
- des médicaments qui provoquent une dilatation des vaisseaux sanguins (comme le trinitrate de glycéryle, le dinitrate d'isosorbide, le nitroprussiate de sodium, la molsidomine et le minoxidil).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes enceinte, votre médecin vous expliquera comment contrôler les taux de phénylalanine de manière adéquate. Si ces taux ne sont pas strictement contrôlés avant ou pendant votre grossesse, cela peut être néfaste pour vous et votre enfant. Votre médecin surveillera la restriction des apports alimentaires en phénylalanine avant et pendant votre grossesse.

Si le régime strict ne suffit pas à réduire votre taux sanguin de phénylalanine de façon adéquate, votre médecin évaluera si vous devez prendre ce médicament.

Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

On ne s'attend pas à ce que Kuvan affecte l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Kuvan

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Kuvan ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

PCU

La dose initiale recommandée de Kuvan chez les adultes et les enfants atteints de PCU est de 10 mg par kilogramme de poids corporel. Le comprimé pour solution buvable doit être administré en une prise quotidienne au cours d'un repas (afin d'augmenter l'absorption) et à la même heure chaque jour, de préférence le matin. Votre médecin pourra ajuster votre dose, habituellement entre 5 et 20 mg par kilogramme de poids corporel et par jour, selon votre état.

Déficit en BH4

La dose initiale recommandée de Kuvan chez les adultes et les enfants atteints de déficit en BH4 est 2 à 5 mg par kilogramme de poids corporel. Le comprimé pour solution buvable doit être administré en une prise quotidienne au cours d'un repas (afin d'augmenter l'absorption) et à la même heure chaque jour, de préférence le matin. Votre médecin pourra ajuster votre dose jusqu'à 20 mg par kilogramme de poids corporel et par jour, selon votre état. Il peut être nécessaire de diviser la dose quotidienne totale en 2 ou 3 prises réparties sur la journée, afin d'obtenir le meilleur effet thérapeutique.

Le tableau ci-dessous indique comment calculer la dose

Poids corporel (kg)	Nombre de comprimés (pour une posologie de Kuvan de 10 mg/kg)	Nombre de comprimés (pour une posologie de Kuvan de 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Mode d'administration

Utilisation chez tous les patients

Placez le nombre de comprimés prescrit dans un verre ou une tasse d'eau comme indiqué en détail ci-dessous et agitez jusqu'à dissolution.

La dissolution des comprimés peut prendre quelques minutes. Vous pouvez écraser les comprimés afin qu'ils se dissolvent plus rapidement. De petites particules peuvent être visibles dans la solution mais elles n'affecteront pas l'efficacité du médicament. La préparation dissoute de Kuvan doit être prise lors d'un repas, à la même heure chaque jour, de préférence le matin, dans les 15 à 20 minutes suivant sa préparation.

N'avez pas la capsule de dessicant contenue dans le flacon.

Utilisation chez les adultes

Placez les comprimés dans un verre ou une tasse d'eau (120 à 240 mL) et agitez jusqu'à dissolution.

Utilisation chez les enfants de poids corporel supérieur à 20 kg

Placez le nombre de comprimés prescrit dans un verre ou une tasse d'eau (au maximum 120 mL) et agitez jusqu'à dissolution.

Utilisation chez les enfants de poids corporel inférieur ou égal à 20 kg

La dose de Kuvan est définie en fonction du poids corporel. Elle évoluera au fur et à mesure que votre enfant grandira. Votre médecin vous indiquera :

- le nombre de comprimés de Kuvan nécessaire pour une dose ;
- la quantité d'eau nécessaire pour mélanger ou dissoudre une dose de Kuvan ;
- la quantité de solution que vous devrez donner à votre enfant pour atteindre la dose prescrite.

Votre enfant doit boire la préparation dissoute de Kuvan lors d'un repas, à la même heure chaque jour, de préférence le matin. Donnez à votre enfant la quantité de solution prescrite dans les 15 à 20 minutes suivant la dissolution. Si vous n'avez pas pu donner la dose à votre enfant dans les 15 à 20 minutes

suivant la dissolution des comprimés, jetez le médicament inutilisé. Vous devrez alors préparer une nouvelle solution car la solution inutilisée ne doit pas être prise au-delà de 20 minutes.

Matériel nécessaire pour préparer la dose de Kuvan et la donner à votre enfant

- le nombre de comprimés de Kuvan nécessaire pour une dose ;
- un godet-doseur gradué à 20, 40, 60 et 80 mL ;
- un verre ou une tasse ;
- une petite cuillère ou un ustensile propre pour agiter ;
- une seringue pour administration orale (graduée tous les 1 mL) (seringue de 10 mL pour l'administration de volumes \leq 10 mL ou seringue de 20 mL pour l'administration de volumes $>$ 10 mL).

Demandez à votre médecin le godet-doseur pour la dissolution des comprimés et la seringue pour administration orale de 10 mL ou 20 mL si vous ne disposez pas de ce matériel.

Placez le nombre de comprimés prescrit dans le godet-doseur. Versez dans le godet-doseur la quantité d'eau indiquée par votre médecin (par exemple : votre médecin pourra vous avoir indiqué, d'utiliser 20 mL pour dissoudre un comprimé de Kuvan). Assurez-vous que la quantité de liquide utilisée correspond bien à la quantité indiquée par votre médecin. Agitez avec la petite cuillère ou l'ustensile propre jusqu'à ce que les comprimés soient dissous.

Si votre médecin vous a dit de n'administrer qu'une partie de la solution, plongez l'extrémité de la seringue pour administration orale dans le godet-doseur. Tirez doucement sur le piston pour prélever la quantité indiquée par votre médecin. Transférez la solution en appuyant lentement sur le piston jusqu'à ce que toute la solution contenue dans la seringue pour administration orale soit transférée dans le verre ou la tasse utilisée pour l'administration (par exemple, si votre médecin vous a dit de dissoudre deux comprimés de Kuvan dans 40 mL d'eau et d'administrer 30 mL à votre enfant, vous devrez utiliser la seringue pour administration orale de 20 mL deux fois pour prélever 30 mL [par exemple, 20 mL + 10 mL] de solution de Kuvan et transférer cette quantité dans un verre ou une tasse en vue de l'administration). Utilisez une seringue pour administration orale de 10 mL pour les volumes \leq 10 mL ou de 20 mL pour les volumes $>$ 10 mL.

Si votre enfant est trop jeune pour boire dans un verre ou une tasse, vous pouvez administrer la préparation dissoute de Kuvan à l'aide de la seringue pour administration orale. Aspirez le volume prescrit de la solution préparée dans le godet-doseur et placez l'extrémité de la seringue pour administration orale dans la bouche de votre enfant. Pointez l'extrémité de la seringue pour administration orale en direction de la joue. Appuyez lentement sur le piston, en expulsant une petite quantité à la fois, jusqu'à ce que toute la solution contenue dans la seringue pour administration orale ait été administrée.

Jetez toute solution restante. Retirez le piston du cylindre de la seringue pour administration orale. Lavez les deux parties de la seringue pour administration orale et le godet-doseur à l'eau chaude et laissez sécher à l'air libre. Une fois que la seringue pour administration orale est sèche, replacez le piston à l'intérieur du cylindre de la seringue. Rangez la seringue pour administration orale et le godet-doseur en attendant l'utilisation suivante.

Si vous avez pris plus de Kuvan que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Kuvan que la dose prescrite, vous pouvez présenter des effets secondaires tels que maux de tête et sensations vertigineuses. Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous avez pris plus de Kuvan que prescrit.

Si vous oubliez de prendre Kuvan

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez de prendre Kuvan

N'arrêtez pas de prendre Kuvan sans discussion préalable avec votre médecin car vos taux sanguins de phénylalanine peuvent augmenter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Quelques cas de réactions allergiques (telles qu'une éruption cutanée et des réactions graves) ont été signalés. Leur fréquence est indéterminée (elle ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Si vous présentez des rougeurs, des démangeaisons et un gonflement de certaines zones (urticaire), un écoulement nasal, un pouls rapide ou irrégulier, un gonflement de la langue et de la gorge, des étournements, une respiration sifflante, des difficultés respiratoires sévères ou des vertiges, il est possible que vous présentiez une réaction allergique grave due au médicament. Si vous remarquez ces signes, contactez immédiatement votre médecin.

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

Maux de tête et écoulement nasal.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Maux de gorge, congestion ou encombrement nasal, toux, diarrhée, vomissements, maux d'estomac et taux sanguins de phénylalanine trop bas (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Kuvan ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kuvan

- La substance active est le dichlorhydrate de saproptérine. Chaque comprimé contient 100 mg de dichlorhydrate de saproptérine équivalant à 77 mg de saproptérine.
- Les autres composants sont les suivants : mannitol (E421), phosphate de calcium hydrogène anhydre, crospovidone type A, acide ascorbique (E300), sodium stéaryl fumarate et riboflavine (E101).

Qu'est-ce que Kuvan et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pour solution buvable de Kuvan 100 mg sont blanc cassé à jaune pâle, avec le nombre « 177 » imprimé sur une face.

Il est disponible en flacons avec bouchon de sécurité pour enfants de 30, 120 ou 240 comprimés pour solution buvable. Chaque flacon contient un petit tube en plastique de dessicant (gel de silice).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlande

Fabricant

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlande

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.