

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kuvan 100 mg compresse solubili

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa solubile contiene 100 mg di sapropterina dicloridrato (equivalenti a 77 mg di sapropterina).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa solubile

Compressa solubile di colore biancastro-giallognolo con "177" impresso su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Kuvan deve iniziare ed essere condotto sotto la supervisione di un medico che abbia esperienza nel trattamento della PKU e della carenza di BH4.

Allo scopo di garantire un controllo adeguato dei livelli di fenilalanina nel sangue e del bilancio nutrizionale è necessario un controllo attivo della fenilalanina nella dieta alimentare e dell'assunzione complessiva di proteine durante il trattamento con questo medicinale.

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

#### Posologia

##### *PKU*

La dose iniziale di Kuvan in pazienti adulti o pediatrici affetti da PKU è di 10 mg per ogni kg di peso corporeo una volta al giorno. Il dosaggio viene aggiustato, di norma tra 5 e 20 mg al giorno per ogni kg di peso corporeo allo scopo di raggiungere e mantenere adeguati livelli di fenilalanina nel sangue come definiti dal medico.

##### *Carenza di BH4*

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

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

#### Aggiustamento della dose

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

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

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

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

#### Determinazione della risposta al trattamento

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

La risposta a questo medicinale è determinata da una diminuzione della fenilalanina nel sangue. I livelli di fenilalanina nel sangue devono essere verificati prima di somministrare Kuvan e dopo una settimana di utilizzo alla dose iniziale raccomandata. Qualora si osservi una riduzione insoddisfacente del livello di fenilalanina nel sangue, la dose può essere aumentata a cadenza settimanale fino a un massimo di 20 mg/kg/die con un monitoraggio continuo, anch'esso a cadenza settimanale, dei livelli di fenilalanina nel sangue per un periodo di un mese. L'assunzione di fenilalanina attraverso la dieta alimentare deve essere mantenuta ad un livello costante durante questo periodo.

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

Una volta accertata la risposta al medicinale, la dose può essere aggiustata entro un limite compreso tra 5 e 20 mg/kg/ die a seconda del grado di risposta alla terapia.

Si raccomanda di verificare i livelli di fenilalanina e tirosina nel sangue una o due settimane dopo ciascuna variazione del dosaggio e di continuare anche in seguito un frequente monitoraggio sotto il controllo del medico.

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

### Popolazioni particolari

#### *Anziani*

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

#### *Compromissione renale o epatica*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

### Modo di somministrazione

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

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

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

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

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

#### *Pazienti con peso corporeo superiore a 20 kg*

Il numero prescritto di compresse deve essere disciolto in un bicchiere o in una tazza con 120-240 mL di acqua e mescolato fino alla dissoluzione.

#### *Bambini con peso corporeo fino a 20 kg*

I dispositivi di misurazione necessari per la somministrazione nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg (cioè bicchiere dosatore con tacche corrispondenti a 20, 40, 60, 80 mL; siringhe per somministrazione orale da 10 mL e 20 mL con tacche da 1 mL) non sono inclusi nella confezione di Kuvan. Questi dispositivi vengono forniti ai centri pediatrici specializzati in disturbi congeniti del metabolismo, che provvederanno a distribuirli alle persone che assistono i pazienti.

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

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

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

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

\*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

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

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

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

\*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

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

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

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

\*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

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

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

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

\*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

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

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

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Assunzione tramite l'alimentazione

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

#### Bassi livelli ematici di fenilalanina e tirosina

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



Kuvan per assicurare un controllo adeguato dei livelli plasmatici di fenilalanina e tirosina nonché del bilancio nutrizionale.

### Problemi di salute

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

### Disturbi convulsivi

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

### Interruzione del trattamento

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

### Contenuto in sodio

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

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

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

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

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

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

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse

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

La loro frequenza è definita in base alle seguenti convenzioni:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

#### Disturbi del sistema immunitario

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

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: ipofenilalaninemia

### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: rinorrea

Comune: dolore laringofaringeo, congestione nasale, tosse

### Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito, dolore addominale, dispepsia, nausea

Non nota: gastrite, esofagite

### Popolazione pediatrica

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

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione

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

Sapropterina è una versione sintetica della molecola 6R-BH4 esistente in natura, la quale è un cofattore dell'idrossilasi per fenilalanina, tirosina e triptofano.

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

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

### Efficacia clinica

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

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

In un altro studio controllato con placebo della durata di 10 settimane, 45 pazienti affetti da PKU con livelli di fenilalanina nel sangue controllati mediante un regime alimentare stabile a basso contenuto di fenilalanina (fenilalanina nel sangue  $\leq 480 \mu\text{mol/L}$  al momento dell'inserimento nello studio) sono stati randomizzati in base a una proporzione di 3:1 per essere trattati con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die ( $n=33$ ) o mediante placebo ( $n=12$ ). Dopo 3 settimane di trattamento con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die, i livelli di fenilalanina nel sangue erano significativamente ridotti; la diminuzione media  $\pm$  SD del livello di fenilalanina nel sangue rispetto al livello basale all'interno di questo gruppo è risultato essere di  $149 \pm 134 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,001$ ). Dopo 3 settimane, i soggetti di entrambi i gruppi, sia quello trattato con sapropterina che quello trattato con placebo, hanno continuato ad essere sottoposti al proprio regime alimentare a basso contenuto di fenilalanina e l'assunzione di fenilalanina mediante la dieta alimentare veniva aumentata o diminuita mediante l'utilizzo di integratori standardizzati di fenilalanina con l'obiettivo di mantenere i livelli di fenilalanina nel sangue  $< 360 \mu\text{mol/L}$ . Si è riscontrata una significativa differenza nella tolleranza alla fenilalanina assunta mediante dieta alimentare tra il gruppo sottoposto a trattamento con sapropterina e quello trattato con placebo. L'aumento medio  $\pm$  DS della tolleranza alla fenilalanina assunta mediante dieta alimentare è risultato essere di  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/die}$  per il gruppo trattato con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die, a fronte di  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/die}$  per il gruppo trattato con placebo ( $p = 0,006$ ). Per il gruppo sottoposto a trattamento con sapropterina la tolleranza media  $\pm$  DS totale alla fenilalanina assunta mediante dieta alimentare è risultata essere di  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/die}$  durante il periodo di trattamento con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die rispetto ai  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/die}$  riscontrati prima del trattamento.

### Popolazione pediatrica

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

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

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

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

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

Il secondo studio era uno studio multicentrico, non controllato, in aperto, il cui disegno prevedeva la valutazione della sicurezza e dell'effetto sulla conservazione della funzione neurocognitiva di Kuvan 20 mg/kg/die in associazione a una dieta povera di fenilalanina in bambini con PKU al di sotto dei 7 anni di età al momento dell'inserimento nello studio. Nella Parte 1 dello studio (4 settimane) è stata valutata la risposta dei pazienti a Kuvan; nella Parte 2 dello studio (fino a 7 anni di follow-up) è stata valutata la funzione neurocognitiva con misure appropriate per l'età ed è stata monitorata la sicurezza a lungo termine nei pazienti che hanno risposto a Kuvan. I pazienti con compromissione neurocognitiva preesistente (QI  $< 80$ ) sono stati esclusi dallo studio. Nella Parte 1 sono stati arruolati 93 pazienti e nella Parte 2 ne sono stati arruolati 65, 49 (75%) dei quali hanno portato a termine lo studio; per 27 (42%) pazienti erano disponibili dati relativi al QI completo (test FSIQ, Full-Scale IQ) all'anno 7.

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

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

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

La biodisponibilità assoluta o la biodisponibilità per gli esseri umani dopo somministrazione orale non è nota.

### Distribuzione

Negli studi non-clinici la sapropterina era distribuita principalmente ai reni, alle ghiandole surrenali e al fegato come attestato dai livelli delle concentrazioni totali e ridotte della biopterina. Nei ratti, in seguito a somministrazione per via endovenosa di sapropterina a marcatura radioattiva, si è notato come la radioattività si fosse distribuita nei feti. La secrezione di biopterina totale nel latte è stata dimostrata nei ratti in seguito a somministrazione per via endovenosa. Non è stato osservato alcun aumento nella concentrazione totale di biopterina sia nei feti che nel latte dopo la somministrazione per via orale di sapropterina dicloridrato 10 mg/kg.

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

### Farmacocinetica di popolazione

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

### Interazioni farmacologiche

#### *Studi in vitro*

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

In base a uno studio *in vitro*, a dosi terapeutiche sapropterina dicloridrato può inibire la glicoproteina-P (P-gp) e la proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP) nell'intestino. È necessaria una maggiore concentrazione intestinale di Kuvan per inibire la BCRP rispetto alla P-gp, poiché la potenza inibitoria nell'intestino per la BCRP (IC<sub>50</sub>=267 μM) è inferiore alla P-gp (IC<sub>50</sub>=158 μM).

#### *Studi in vivo*

Nei soggetti sani, la somministrazione di una singola dose di Kuvan alla dose terapeutica massima di 20 mg/kg non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di una singola dose di digossina (substrato P-gp) somministrata contemporaneamente. In base ai risultati degli studi *in vitro* e *in vivo*, è improbabile che la somministrazione concomitante di Kuvan aumenti l'esposizione sistemica a farmaci che sono substrati per la BCRP.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)  
Calcio idrogeno fosfato anidro  
Crospovidone tipo A  
Acido ascorbico (E300)  
Sodio stearil fumarato  
Riboflavina (E101)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.  
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

Ogni flacone contiene 30, 120 o 240 compresse.

1 flacone per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Smaltimento

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

### Manipolazione

I pazienti devono essere avvisati di non ingerire la capsula essiccante presente nella confezione.

Per le istruzioni per l'uso vedere paragrafo 4.2.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanda

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

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 2 dicembre 2008.  
Data del rinnovo più recente: 2 dicembre 2013.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Data di revisione del testo: {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.



## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kuvan 100 mg polvere per soluzione orale  
Kuvan 500 mg polvere per soluzione orale

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Kuvan 100 mg polvere per soluzione orale

Ogni bustina contiene 100 mg di sapropterina dicloridrato (sapropterini dihydrochloridum) (equivalenti a 77 mg di sapropterina).

#### *Eccipiente(i) con effetti noti*

Ogni bustina contiene 0,3 mmol (12,6 mg) di potassio.

### Kuvan 500 mg polvere per soluzione orale

Ogni bustina contiene 500 mg di sapropterina dicloridrato (sapropterini dihydrochloridum) (equivalenti a 384 mg di sapropterina).

#### *Eccipiente(i) con effetti noti*

Ogni bustina contiene 1,6 mmol (62,7 mg) di potassio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione orale  
Polvere di colore biancastro-giallognolo

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Kuvan deve iniziare ed essere condotto sotto la supervisione di un medico che abbia esperienza nel trattamento della PKU e della carenza di BH4.

Allo scopo di garantire un controllo adeguato dei livelli di fenilalanina nel sangue e del bilancio nutrizionale è necessario un controllo attivo della fenilalanina nella dieta alimentare e dell'assunzione complessiva di proteine durante il trattamento con questo medicinale.

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

## Posologia

### *PKU*

La dose iniziale di Kuvan in pazienti adulti o pediatrici affetti da PKU è di 10 mg per ogni kg di peso corporeo una volta al giorno. Il dosaggio viene aggiustato, di norma tra 5 e 20 mg al giorno per ogni kg di peso corporeo allo scopo di raggiungere e mantenere adeguati livelli di fenilalanina nel sangue come definiti dal medico.

### *Carenza di BH4*

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

Per i pazienti con peso corporeo superiore a 20 kg, la dose giornaliera calcolata in base al peso corporeo deve essere arrotondata al multiplo di 100 mg più vicino.

### Aggiustamento della dose

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

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

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

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

### Determinazione della risposta al trattamento

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

La risposta a questo medicinale è determinata da una diminuzione della fenilalanina nel sangue. I livelli di fenilalanina nel sangue devono essere verificati prima di somministrare Kuvan e dopo una settimana di utilizzo alla dose iniziale raccomandata. Qualora si osservi una riduzione insoddisfacente del livello di fenilalanina nel sangue, la dose può essere aumentata a cadenza settimanale fino a un massimo di 20 mg/kg/die con un monitoraggio continuo, anch'esso a cadenza settimanale, dei livelli di fenilalanina nel sangue per un periodo di un mese. L'assunzione di fenilalanina attraverso la dieta alimentare deve essere mantenuta ad un livello costante durante questo periodo.

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

Una volta accertata la risposta al medicinale, la dose può essere aggiustata entro un limite compreso tra 5 e 20 mg/kg/die a seconda del grado di risposta alla terapia.

Si raccomanda di verificare i livelli di fenilalanina e tirosina nel sangue una o due settimane dopo ciascuna variazione del dosaggio e di continuare anche in seguito un frequente monitoraggio sotto il controllo del medico. I pazienti trattati con Kuvan devono continuare una dieta alimentare con livelli ridotti di fenilalanina e devono sottoporsi regolarmente a controlli clinici (come misurazione dei livelli plasmatici di fenilalanina e tirosina, nutrienti assunti, sviluppo psicomotorio).

#### Popolazioni particolari

##### *Anziani*

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

##### *Compromissione renale o epatica*

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

##### *Popolazione pediatrica*

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

#### Modo di somministrazione

Kuvan deve essere assunto in corrispondenza dei pasti, per aumentarne l'assorbimento.

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

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

La soluzione deve essere consumata entro 30 minuti dalla dissoluzione iniziale. La soluzione inutilizzata deve essere smaltita dopo la somministrazione.

##### *Pazienti con peso corporeo superiore a 20 kg*

Il contenuto della/e bustina/e deve essere versato in 120-240 mL di acqua, mescolando fino alla dissoluzione.

##### *Bambini con peso corporeo fino a 20 kg (utilizzare solo bustine di polvere da 100 mg)*

I dispositivi di misurazione necessari per la somministrazione nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg (cioè bicchiere dosatore con tacche corrispondenti a 20, 40, 60, 80 mL; siringhe per somministrazione orale da 10 mL e 20 mL con tacche da 1 mL) non sono inclusi nella confezione di Kuvan. Questi dispositivi vengono forniti ai centri pediatrici specializzati in disturbi congeniti del metabolismo, che provvederanno a distribuirli alle persone che assistono i pazienti.

Sciogliere il contenuto del numero appropriato di bustine da 100 mg nel volume d'acqua riportato nelle Tabelle 1-4 in base alla dose giornaliera totale prescritta.

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

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

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

\*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione della polvere entro 30 minuti.

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

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

\*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione della polvere entro 30 minuti.

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

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

\*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione della polvere entro 30 minuti.

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

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

\*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione della polvere entro 30 minuti.

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

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Assunzione tramite l'alimentazione

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

#### Bassi livelli ematici di fenilalanina e tirosina

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

per assicurare un controllo adeguato dei livelli plasmatici di fenilalanina e tirosina nonché del bilancio nutrizionale.

### Problemi di salute

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

### Disturbi convulsivi

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

### Interruzione del trattamento

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

### Contenuto di potassio

#### *Kuvan 100 mg polvere per soluzione orale*

Questo medicinale contiene 0,3 mmol (12,6 mg) di potassio per bustina. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

#### *Kuvan 500 mg polvere per soluzione orale*

Questo medicinale contiene 1,6 mmol (62,7 mg) di potassio per bustina. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

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

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

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



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

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

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse

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

La loro frequenza è definita in base alle seguenti convenzioni:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

#### Disturbi del sistema immunitario

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

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: ipofenilalaninemia

#### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: rinorrea

Comune: dolore laringofaringeo, congestione nasale, tosse

#### Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito, dolore addominale, dispepsia, nausea

Non nota: gastrite, esofagite

#### Popolazione pediatrica

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione

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

Sapropterina è una versione sintetica della molecola 6R-BH4 esistente in natura, la quale è un cofattore dell'idrossilasi per fenilalanina, tirosina e triptofano.

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

### Efficacia clinica

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

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

In un altro studio controllato con placebo della durata di 10 settimane, 45 pazienti affetti da PKU con livelli di fenilalanina nel sangue controllati mediante un regime alimentare stabile a basso contenuto di fenilalanina (fenilalanina nel sangue  $\leq 480 \mu\text{mol/L}$  al momento dell'inserimento nello studio) sono stati randomizzati in base a una proporzione di 3:1 per essere trattati con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die ( $n=33$ ) o mediante placebo ( $n=12$ ). Dopo 3 settimane di trattamento con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die, i livelli di fenilalanina nel sangue erano significativamente ridotti; la diminuzione media  $\pm$  SD del livello di fenilalanina nel sangue rispetto al livello basale all'interno di questo gruppo è risultato essere di  $149 \pm 134 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,001$ ). Dopo 3 settimane, i soggetti di entrambi i gruppi, sia quello trattato con sapropterina che quello trattato con placebo, hanno continuato ad essere sottoposti al proprio regime alimentare a basso contenuto di fenilalanina e l'assunzione di fenilalanina mediante la dieta alimentare veniva aumentata o diminuita mediante l'utilizzo di integratori standardizzati di fenilalanina con l'obiettivo di mantenere i livelli di fenilalanina nel sangue  $< 360 \mu\text{mol/L}$ . Si è riscontrata una significativa differenza nella tolleranza alla fenilalanina assunta mediante dieta alimentare tra il gruppo sottoposto a trattamento con sapropterina e quello trattato con placebo. L'aumento medio  $\pm$  DS della tolleranza alla fenilalanina assunta mediante dieta alimentare è risultato essere di  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/die}$  per il gruppo trattato con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die, a fronte di  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/die}$  per il gruppo trattato con placebo ( $p = 0,006$ ). Per il gruppo sottoposto a trattamento con sapropterina la tolleranza media  $\pm$  DS totale alla fenilalanina assunta mediante dieta alimentare è risultata essere di  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/die}$  durante il periodo di trattamento con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die rispetto ai  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/die}$  riscontrati prima del trattamento.

### Popolazione pediatrica

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

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

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

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

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

Il secondo studio era uno studio multicentrico, non controllato, in aperto, il cui disegno prevedeva la valutazione della sicurezza e dell'effetto sulla conservazione della funzione neurocognitiva di Kuvan 20 mg/kg/die in associazione a una dieta povera di fenilalanina in bambini con PKU al di sotto dei 7 anni di età al momento dell'inserimento nello studio. Nella Parte 1 dello studio (4 settimane) è stata valutata la risposta dei pazienti a Kuvan; nella Parte 2 dello studio (fino a 7 anni di follow-up) è stata valutata la funzione neurocognitiva con misure appropriate per l'età ed è stata monitorata la sicurezza a lungo termine nei pazienti che hanno risposto a Kuvan. I pazienti con compromissione neurocognitiva preesistente (QI  $< 80$ ) sono stati esclusi dallo studio. Nella Parte 1 sono stati arruolati 93 pazienti e nella Parte 2 ne sono stati arruolati 65, 49 (75%) dei quali hanno portato a termine lo studio; per 27 (42%) pazienti erano disponibili dati relativi al QI completo (test FSIQ, Full-Scale IQ) all'anno 7.

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

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La sapropterina viene assorbita dopo la somministrazione per via orale della compressa disciolta e la concentrazione massima ( $C_{\text{max}}$ ) nel sangue viene raggiunta tra le 3 e le 4 ore dopo l'assunzione in

condizione di digiuno. Il tasso e il grado di assorbimento della sapropterina sono influenzati dal cibo. L'assorbimento della sapropterina è più elevato dopo un pasto ricco di grassi e calorie rispetto alla condizione di digiuno con una concentrazione massima media nel sangue del 40 - 85% più alta raggiunta tra le 4 e le 5 ore dopo la somministrazione.

La biodisponibilità assoluta o la biodisponibilità per gli esseri umani dopo somministrazione orale non è nota.

### Distribuzione

Negli studi non-clinici la sapropterina era distribuita principalmente ai reni, alle ghiandole surrenali e al fegato come attestato dai livelli delle concentrazioni totali e ridotte della biopterina. Nei ratti, in seguito a somministrazione per via endovenosa di sapropterina a marcatura radioattiva, si è notato come la radioattività si fosse distribuita nei feti. La secrezione di biopterina totale nel latte è stata dimostrata nei ratti in seguito a somministrazione per via endovenosa. Non è stato osservato alcun aumento nella concentrazione totale di biopterina sia nei feti che nel latte dopo la somministrazione per via orale di sapropterina dicloridrato 10 mg/kg.

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

### Farmacocinetica di popolazione

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

### Interazioni farmacologiche

#### *Studi in vitro*

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

In base a uno studio *in vitro*, a dosi terapeutiche sapropterina dicloridrato può inibire la glicoproteina-P (P-gp) e la proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP) nell'intestino. È necessaria una maggiore concentrazione intestinale di Kuvan per inibire la BCRP rispetto alla P-gp, poiché la potenza inibitoria nell'intestino per la BCRP (IC<sub>50</sub>=267 μM) è inferiore alla P-gp (IC<sub>50</sub>=158 μM).

#### *Studi in vivo*

Nei soggetti sani, la somministrazione di una singola dose di Kuvan alla dose terapeutica massima di 20 mg/kg non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di una singola dose di digossina (substrato P-gp) somministrata contemporaneamente. In base ai risultati degli studi *in vitro* e *in vivo*, è improbabile che la somministrazione concomitante di Kuvan aumenti l'esposizione sistemica a farmaci che sono substrati per la BCRP.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)  
Citrato di potassio (E332)  
Sucralosio (E955)  
Acido ascorbico (E300)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Bustine in polietilene tereftalato, alluminio e polietilene laminato, sigillate a caldo su quattro lati. All'angolo della bustina si trova un intaglio per la lacerazione allo scopo di facilitarne l'apertura.

Ogni scatola contiene 30 bustine.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Smaltimento

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

### Manipolazione

Dopo aver dissolto Kuvan polvere per soluzione orale in acqua, la soluzione ha un aspetto limpido, da incolore a giallo. Per le istruzioni per l'uso, vedere paragrafo 4.2.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanda

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

EU/1/08/481/004 bustina 100 mg  
EU/1/08/481/005 bustina 500 mg

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 2 dicembre 2008.  
Data del rinnovo più recente: 2 dicembre 2013.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanda

Excella GmbH & Co. KG  
Nürnberger Strasse 12  
Feucht 90537  
Germania

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DELLA SCATOLA E DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kuvan 100 mg compresse solubili  
Sapropterina dicloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa solubile contiene 100 mg di sapropterina dicloridrato (equivalente a 77 mg di sapropterina).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse solubili  
120 compresse solubili  
240 compresse solubili

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso orale, dopo dissoluzione.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Ogni flacone di Kuvan contiene un piccolo tubo di plastica di essicante (gel di silice). Non ingerire il tubo o il contenuto.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.  
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanda

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

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Kuvan

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### SCATOLA

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kuvan 100 mg polvere per soluzione orale  
Kuvan 500 mg polvere per soluzione orale  
Sapropterina dicloridrato

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 100 mg di sapropterina dicloridrato (equivalenti a 77 mg di sapropterina).  
Ogni bustina contiene 500 mg di sapropterina dicloridrato (equivalenti a 384 mg di sapropterina).

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo medicinale contiene citrato di potassio (E332). Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 bustine

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Da dissolvere prima dell'uso. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per uso orale

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

#### 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

<b>10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO</b>
--

Bustine monouso.

<b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b>
--

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanda

<b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b>
--

EU/1/08/481/004 bustine 100 mg  
EU/1/08/481/005 bustine 500 mg

<b>13. NUMERO DI LOTTO</b>
----------------------------

Lotto

<b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b>
---

<b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b>
---------------------------------

<b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b>
------------------------------------

Kuvan 100 mg  
Kuvan 500 mg

<b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b>
---

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b>
--

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**BUSTINA 100 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Kuvan 100 mg polvere per soluzione orale  
Sapropterina dicloridrato

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**BUSTINA 500 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Kuvan 500 mg polvere per soluzione orale  
Sapropterina dicloridrato

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Consultare il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **Kuvan 100 mg compresse solubili** Sapropterina dicloridrato

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Kuvan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Kuvan
3. Come prendere Kuvan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kuvan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Kuvan e a cosa serve**

Kuvan contiene il principio attivo sapropterina, che è una copia sintetica di una sostanza presente nel nostro corpo e denominata tetraidrobiopterina (BH4). Lo scopo della molecola BH4 è quello di aiutare il corpo ad utilizzare un amminoacido chiamato fenilalanina per trasformarlo in un altro amminoacido chiamato tirosina.

Kuvan è usato per trattare l'iperfenilalaninemia (HPA) o la fenilchetonuria (PKU) in pazienti di qualsiasi età. La HPA e la PKU sono dovute a livelli di fenilalanina nel sangue abnormemente elevati, che possono essere dannosi. Kuvan riduce questi livelli in alcuni pazienti che rispondono al BH4 e può aiutare ad aumentare la quantità di fenilalanina che può essere inclusa nella dieta alimentare.

Questo medicinale è inoltre usato per trattare una malattia ereditaria denominata deficienza di BH4, in pazienti di qualsiasi età, in cui il nostro organismo non produce abbastanza BH4. A causa di livelli molto bassi di BH4 la fenilalanina non viene utilizzata in maniera appropriata e i suoi livelli aumentano determinando effetti dannosi. Sostituendo la BH4 che il nostro organismo non produce, Kuvan riduce gli effetti dannosi dell'eccesso di fenilalanina nel sangue ed aumenta la tolleranza della fenilalanina nella dieta alimentare.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Kuvan**

##### **Non prenda Kuvan**

Se è allergico a sapropterina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Kuvan, soprattutto:

- se lei ha più di 65 anni
- se lei ha problemi con il suo rene o fegato
- se lei è ammalato. Il consulto con il medico è raccomandato in quanto i livelli di fenilalanina possono aumentare in caso di malattia
- se lei ha predisposizione alle convulsioni

Durante il trattamento con Kuvan il medico le farà eseguire degli esami del sangue allo scopo di individuare il livello di fenilalanina e tirosina in esso presente e potrà decidere, se necessario, di modificare il dosaggio di Kuvan oppure la dieta alimentare.

Deve continuare il suo trattamento dietetico come raccomandato dal medico. Non modifichi la sua dieta alimentare senza contattare il medico. Anche se prende Kuvan possono insorgere gravi problemi neurologici se i livelli di fenilalanina nel sangue non sono tenuti sotto controllo. Durante il trattamento con Kuvan, il medico deve continuare a controllare frequentemente i livelli di fenilalanina nel sangue, **per accertarsi che non siano troppo alti o troppo bassi.**

### **Altri medicinali e Kuvan**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. In particolare, deve informare il medico se usa:

- levodopa (usata per trattare la Malattia di Parkinson)
- medicinali utilizzati per il trattamento del cancro (per es. metotrexato)
- medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni batteriche (per es. trimetoprim)
- medicinali che causano dilatazione dei vasi sanguigni, (come gliceril-trinitrato (GTN), isosorbide dinitrato (ISDN), nitroprussiato sodico (SNP), molsidomin, minoxidil).

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in gravidanza, il medico le dirà come tenere adeguatamente sotto controllo il livello di fenilalanina. Se prima di una gravidanza o durante una gravidanza il livello di fenilalanina non è ben controllato, ciò può nuocere a lei e al bambino. Il medico controllerà la limitazione della fenilalanina assunta mediante dieta alimentare prima e durante la gravidanza.

Se la dieta rigida non consente di ridurre in misura adeguata la quantità di fenilalanina nel sangue, il medico deciderà se deve assumere questo medicinale.

Non deve assumere questo medicinale durante l'allattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si ritiene che l'uso di Kuvan interferisca con la capacità di guidare o usare macchinari.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Kuvan**

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

## **3. Come prendere Kuvan**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

### **Dosaggio per PKU**

La dose iniziale raccomandata di Kuvan in pazienti affetti da PKU è di 10 mg per ogni kg di peso corporeo. Prenda Kuvan una volta al giorno, in corrispondenza dei pasti per aumentarne l'assorbimento, sempre alla stessa ora e preferibilmente al mattino. Il medico può modificarle la dose, di norma tra 5 e 20 mg al giorno per ogni kg di peso corporeo, a seconda delle sue necessità.

### **Dosaggio per carenza di BH4**

La dose iniziale raccomandata di Kuvan in pazienti affetti da carenza di BH4 è compresa tra 2 e 5 mg per ogni kg di peso corporeo. Prenda Kuvan in corrispondenza dei pasti per aumentarne l'assorbimento. Divida la dose giornaliera totale in 2 o 3 dosi, assunte nell'arco della giornata. Il medico può modificarle la dose fino a 20 mg al giorno per ogni kg di peso corporeo, a seconda delle sue necessità.

La tabella sottostante è un esempio di come è calcolata una dose appropriata

Peso corporeo (kg)	Numero di compresse da 100 mg (Dose per 10 mg/kg)	Numero di compresse da 100 mg (Dose per 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

### **Modo di somministrazione**

Per i pazienti affetti da PKU, la dose giornaliera totale deve essere assunta una volta al giorno, sempre alla stessa ora e preferibilmente al mattino.

Per i pazienti con carenza di BH4, la dose giornaliera totale è divisa in 2 o 3 dosi nell'arco della giornata.

#### Uso in tutti i pazienti

Trasferire il numero prescritto di compresse in un bicchiere o in una tazza d'acqua, come descritto in dettaglio sotto, e mescolare fino alla dissoluzione.

Le compresse possono impiegare alcuni minuti a dissolversi. Per accelerare la dissoluzione, le compresse possono essere frantumate. Possono essere visibili alcune piccole particelle all'interno della soluzione ma esse non influiranno sull'efficacia del medicinale. Bere il preparato disciolto di Kuvan in concomitanza con un pasto, entro 15 o 20 minuti dalla preparazione.

Non ingerire la capsula di essiccante contenuta nel flacone.

#### *Uso in pazienti con peso corporeo superiore a 20 kg*

Mettere le compresse in un bicchiere o in una tazza di acqua (120 - 240 mL) agitando fino alla dissoluzione.

#### *Uso nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg*

La dose dipende dal peso corporeo, che cambia quando suo figlio cresce. Il medico le comunicherà:

- il numero di compresse di Kuvan necessarie per una dose
- la quantità d'acqua necessaria per preparare una dose di Kuvan
- la quantità di soluzione da somministrare a suo figlio per la dose prescritta.

Suo figlio deve bere la soluzione in concomitanza con un pasto.

Dia a suo figlio la quantità di soluzione prescritta entro 15 o 20 minuti dopo la dissoluzione. Se non può dare la dose a suo figlio entro 15 o 20 minuti dalla dissoluzione delle compresse, dovrà preparare una nuova soluzione, perché la soluzione non usata non deve essere utilizzata dopo che siano trascorsi 20 minuti.

#### *Materiale necessario per preparare e dare a suo figlio la dose di Kuvan*

- Il numero di compresse di Kuvan necessarie per una dose
- Un bicchiere graduato con tacche a 20, 40, 60 e 80 mL

- Un bicchiere o una tazza
- Un cucchiaino o un utensile pulito per mescolare
- Una siringa per somministrazione orale (con tacche da 1 mL) (siringa da 10 mL per la somministrazione di volumi  $\leq 10$  mL o siringa da 20 mL per la somministrazione di volumi  $>10$  mL)

Se non possiede il bicchiere graduato per sciogliere le compresse e la siringa da 10 mL o 20 mL, li richiedi al medico.

*Passaggi per la preparazione e l'assunzione della dose:*

- Trasferisca il numero di compresse prescritto nel bicchiere graduato. Versi nel bicchiere graduato la quantità d'acqua indicata dal medico (per esempio, il medico le ha detto di usare 20 mL per sciogliere una compressa di Kuvan). Si assicuri che la quantità di liquido corrisponda alla quantità indicata dal medico. Mescoli con il cucchiaino o con l'utensile pulito fino a sciogliere le compresse.
- Se il medico le ha detto di somministrare solo una parte della soluzione, immerga la punta della siringa per somministrazione orale nel bicchiere dosatore. Retragga lentamente lo stantuffo per prelevare la quantità indicata dal medico.
- Trasferisca la soluzione premendo lentamente sullo stantuffo fino a trasferire tutta la soluzione contenuta nella siringa per uso orale in un bicchiere o in una tazza per la somministrazione (per esempio, se il medico le ha detto di sciogliere due compresse di Kuvan in 40 mL d'acqua e di dare 30 mL a suo figlio, deve usare due volte la siringa per uso orale da 20 mL per aspirare 30 mL (per esempio 20 mL + 10 mL) di soluzione e trasferirli in un bicchiere o in una tazza per la somministrazione). Utilizzi una siringa per uso orale da 10 mL per la somministrazione di volumi  $\leq 10$  mL e una siringa per uso orale da 20 mL per la somministrazione di volumi  $>10$  mL.
- Se il suo bambino è troppo piccolo per bere da un bicchiere o da una tazza, può somministrare la soluzione con la siringa per somministrazione orale. Aspiri il volume prescritto dalla soluzione preparata nel bicchiere graduato e appoggi la punta della siringa per somministrazione orale nella bocca del suo bambino. Diriga la punta della siringa per somministrazione orale verso la guancia. Prema lentamente sullo stantuffo e somministri il quantitativo poco alla volta, fino alla totale somministrazione della soluzione contenuta nella siringa per somministrazione orale.
- Getti via qualsiasi eventuale residuo della soluzione. Rimuova lo stantuffo dal corpo della siringa per somministrazione orale. Lavi con acqua calda i due componenti della siringa per somministrazione orale e il bicchiere graduato e li lasci asciugare all'aria. Quando la siringa per somministrazione orale è asciutta, inserisca nuovamente lo stantuffo nel corpo della siringa. Conservi la siringa per somministrazione orale e il bicchiere dosatore per un uso successivo.

**Se prende più Kuvan di quanto deve**

In caso di assunzione di una dose di Kuvan superiore a quella prescritta si possono verificare effetti indesiderati quali ad esempio mal di testa e capogiri. Se assume una dose di Kuvan superiore a quella prescritta, contatti immediatamente il medico o il farmacista.

**Se dimentica di prendere Kuvan**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose successiva alla solita ora.

**Se interrompe il trattamento con Kuvan**

Non interrompa l'assunzione di Kuvan senza prima aver consultato il medico in quanto ciò può portare ad un aumento del livello di fenilalanina nel sangue.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sono stati riportati pochi casi di reazioni allergiche (quali ad esempio eruzioni cutanee e reazioni gravi). La loro frequenza non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Se lei manifesta aree cutanee arrossate, pruriginose e in rilievo (orticaria), naso che cola, pulsazioni rapide o irregolari, gonfiore della lingua e della gola, starnuti, sibilo, gravi difficoltà respiratorie o vertigini, ciò può indicare la presenza di una grave reazione allergica al medicinale. Se osserva questi sintomi, si rivolga immediatamente al medico.

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 individuo su 10)

Mal di testa e naso che cola.

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 individuo su 10)

Mal di gola, congestione nasale o naso tappato, tosse, diarrea, vomito, mal di stomaco, livelli di fenilalanina nel sangue troppo bassi, indigestione e nausea (vedere paragrafo 2: “Avvertenze e precauzioni”).

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Gastrite (infiammazione del rivestimento interno dello stomaco), esofagite (infiammazione del rivestimento interno dell’esofago).

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### 5. Come conservare Kuvan

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall’umidità.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

#### 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

##### Cosa contiene Kuvan

- Il principio attivo è la sapropterina dicloridrato. Ogni compressa contiene 100 mg di sapropterina dicloridrato equivalenti a 77 mg di sapropterina.
- Gli altri componenti sono: mannitolo (E421), calcio idrogeno fosfato anidro, cros повідone tipo A, acido ascorbico (E300), sodio stearil fumarato e riboflavina (E101).

**Descrizione dell'aspetto di Kuvan e contenuto della confezione**

Le compresse solubili di Kuvan 100 mg sono di colore biancastro-giallognolo con "177" impresso su un lato.

È disponibile in flaconi con chiusura a prova di bambino da 30, 120 o 240 compresse solubili. Ogni flacone contiene un piccolo tubo di plastica di essiccante (gel di silice).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanda

**Produttore**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanda

Excella GmbH & Co. KG  
Nürnberger Strasse 12  
Feucht 90537  
Germania

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.



## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **Kuvan 100 mg polvere per soluzione orale**

Sapropterina dicloridrato  
(Sapropterini dihydrochloridum)

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Kuvan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Kuvan
3. Come prendere Kuvan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kuvan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Kuvan e a cosa serve**

Kuvan contiene il principio attivo sapropterina, che è una copia sintetica di una sostanza presente nel nostro corpo e denominata tetraidrobiopterina (BH4). Lo scopo della molecola BH4 è quello di aiutare il corpo ad utilizzare un amminoacido chiamato fenilalanina per trasformarlo in un altro amminoacido chiamato tirosina.

Kuvan è usato per trattare l'iperfenilalaninemia (HPA) o la fenilchetonuria (PKU) in pazienti di qualsiasi età. La HPA e la PKU sono dovute a livelli di fenilalanina nel sangue abnormemente elevati, che possono essere dannosi. Kuvan riduce questi livelli in alcuni pazienti che rispondono al BH4 e può aiutare ad aumentare la quantità di fenilalanina che può essere inclusa nella dieta alimentare.

Questo medicinale è inoltre usato per trattare una malattia ereditaria denominata deficienza di BH4, in pazienti di qualsiasi età, in cui il nostro organismo non produce abbastanza BH4. A causa di livelli molto bassi di BH4 la fenilalanina non viene utilizzata in maniera appropriata e i suoi livelli aumentano determinando effetti dannosi. Sostituendo la BH4 che il nostro organismo non produce, Kuvan riduce gli effetti dannosi dell'eccesso di fenilalanina nel sangue ed aumenta la tolleranza della fenilalanina nella dieta alimentare.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Kuvan**

##### **Non prenda Kuvan**

- se è allergico a sapropterina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Kuvan, soprattutto:

- se lei ha più di 65 anni
- se lei ha problemi con il suo rene o fegato

- se lei è ammalato. Il consulto con il medico è raccomandato in quanto i livelli di fenilalanina possono aumentare in caso di malattia
- se lei ha predisposizione alle convulsioni

Durante il trattamento con Kuvan il medico le farà eseguire degli esami del sangue allo scopo di individuare il livello di fenilalanina e tirosina in esso presente e potrà decidere, se necessario, di modificare il dosaggio di Kuvan oppure la dieta alimentare.

Deve continuare il suo trattamento dietetico come raccomandato dal medico. Non modifichi la sua dieta alimentare senza contattare il medico. Anche se prende Kuvan possono insorgere gravi problemi neurologici se i livelli di fenilalanina nel sangue non sono tenuti sotto controllo. Durante il trattamento con Kuvan, il medico deve continuare a controllare frequentemente i livelli di fenilalanina nel sangue, **per accertarsi che non siano troppo alti o troppo bassi.**

### **Altri medicinali e Kuvan**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. In particolare, deve informare il medico se usa:

- levodopa (usata per trattare la Malattia di Parkinson)
- medicinali utilizzati per il trattamento del cancro (per es. metotrexato)
- medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni batteriche (per es. trimetoprim)
- medicinali che causano dilatazione dei vasi sanguigni, (come gliceril-trinitrato (GTN), isosorbide dinitrato (ISDN), nitroprussiato sodico (SNP), molsidomin, minoxidil).

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in gravidanza, il medico le dirà come tenere adeguatamente sotto controllo il livello di fenilalanina. Se prima di una gravidanza o durante una gravidanza il livello di fenilalanina non è ben controllato, ciò può nuocere a lei e al bambino. Il medico controllerà la limitazione della fenilalanina assunta mediante dieta alimentare prima e durante la gravidanza.

Se la dieta rigida non consente di ridurre in misura adeguata la quantità di fenilalanina nel sangue, il medico deciderà se deve assumere questo medicinale.

Non deve assumere questo medicinale durante l'allattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si ritiene che l'uso di Kuvan interferisca con la capacità di guidare o usare macchinari.

### **Kuvan contiene citrato di potassio (E332)**

Questo medicinale contiene 0,3 mmol (12,6 mg) di potassio per bustina. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

## **3. Come prendere Kuvan**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

### **Dosaggio per PKU**

La dose iniziale raccomandata di Kuvan in pazienti affetti da PKU è di 10 mg per ogni kg di peso corporeo. Prenda Kuvan una volta al giorno, in corrispondenza dei pasti per aumentarne l'assorbimento, sempre alla stessa ora e preferibilmente al mattino. Il medico può modificarle la dose, di norma tra 5 e 20 mg al giorno per ogni kg di peso corporeo, a seconda delle sue necessità.

### **Dosaggio per carenza di BH4**

La dose iniziale raccomandata di Kuvan in pazienti affetti da carenza di BH4 è compresa tra 2 e 5 mg per ogni kg di peso corporeo. Prenda Kuvan in corrispondenza dei pasti per aumentarne l'assorbimento. Divida la dose giornaliera totale in 2 o 3 dosi, assunte nell'arco della giornata. Il medico può modificarle la dose fino a 20 mg al giorno per ogni kg di peso corporeo, a seconda delle sue necessità.

**La tabella sottostante è un esempio di come è calcolata una dose appropriata**

Peso corporeo (kg)	Numero di bustine 100 mg (Dose per 10 mg/kg)	Numero di bustine 100 mg (Dose per 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8

### **Modo di somministrazione**

Per i pazienti affetti da PKU, la dose giornaliera totale deve essere assunta una volta al giorno, sempre alla stessa ora e preferibilmente al mattino.

Per i pazienti con carenza di BH4, la dose giornaliera totale è divisa in 2 o 3 dosi nell'arco della giornata.

#### Uso in pazienti con peso corporeo superiore a 20 kg

Accertarsi di conoscere la dose di polvere di Kuvan prescritta dal medico. Per dosi più elevate, il medico può prescrivere anche Kuvan 500 mg polvere per soluzione orale. Si assicuri di sapere se deve utilizzare Kuvan da 100 mg polvere per soluzione orale oppure entrambi i medicinali per preparare la dose. Aprire la/e bustina/e solo quando si è pronti per usarla/e.

#### *Preparazione della/e bustina/e*

- Aprire la/e bustina/e di Kuvan polvere per soluzione orale piegando e strappando oppure tagliando sulla linea tratteggiata nell'angolo in alto a destra della bustina.
- Svuotare il contenuto della/e bustina/e in 120-240 mL di acqua. Dopo aver dissolto la polvere di Kuvan in acqua, la soluzione deve apparire limpida, da incolore a gialla.

#### *Assunzione del medicinale*

- Bere la soluzione entro 30 minuti.

#### Uso nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

Per la preparazione di Kuvan per bambini con peso corporeo fino a 20 kg utilizzi solo bustine da 100 mg.

La dose dipende dal peso corporeo, che cambia quando suo figlio cresce. Il medico le comunicherà:

- il numero di bustine di Kuvan da 100 mg necessarie per una dose
- la quantità d'acqua necessaria per preparare una dose di Kuvan
- la quantità di soluzione da somministrare a suo figlio per la dose prescritta.

Suo figlio deve bere la soluzione in concomitanza con un pasto.

Dia a suo figlio la quantità di soluzione prescritta entro 30 minuti dopo la dissoluzione. Se non può dare la dose a suo figlio entro 30 minuti dalla dissoluzione della polvere, dovrà preparare una nuova soluzione, perché la soluzione non usata non deve essere utilizzata dopo che siano trascorsi 30 minuti.

#### *Materiale necessario per preparare e dare a suo figlio la dose di Kuvan*

- Il numero di bustine di Kuvan da 100 mg necessarie per una dose
- Un bicchiere graduato con tacche a 20, 40, 60 e 80 mL

- Un bicchiere o una tazza
- Un cucchiaino o un utensile pulito per mescolare
- Una siringa per somministrazione orale (con tacche da 1 mL) (siringa da 10 mL per la somministrazione di volumi  $\leq 10$  mL o siringa da 20 mL per la somministrazione di volumi  $>10$  mL)

Se non possiede il bicchiere dosatore per sciogliere la polvere e la siringa per somministrazione orale da 10 mL o 20 mL, li richieda al medico.

*Passaggi per la preparazione e l'assunzione della dose:*

- Trasferisca il numero di bustine di Kuvan da 100 mg prescritte nel bicchiere dosatore. Versi nel bicchiere dosatore la quantità d'acqua indicata dal medico (per esempio, il medico le ha detto di usare 20 mL per sciogliere una bustina di Kuvan). Si assicuri che la quantità di liquido corrisponda alla quantità indicata dal medico. Mescoli con il cucchiaino o con l'utensile pulito fino a sciogliere la polvere. Dopo aver dissolto la polvere in acqua, la soluzione deve apparire limpida, da incolore a gialla.
- Se il medico le ha detto di somministrare solo una parte della soluzione, immerga la punta della siringa per somministrazione orale nel bicchiere dosatore. Retragga lentamente lo stantuffo per prelevare la quantità indicata dal medico.
- Trasferisca la soluzione premendo lentamente sullo stantuffo fino a trasferire tutta la soluzione contenuta nella siringa per somministrazione orale in un bicchiere o in una tazza per la somministrazione (per esempio, se il medico le ha detto di sciogliere due bustine da 100 mg di Kuvan in 40 mL d'acqua e di dare 30 mL a suo figlio, deve usare due volte la siringa per somministrazione orale da 20 mL per aspirare 30 mL (per esempio 20 mL + 10 mL) di soluzione e trasferirli in un bicchiere o in una tazza per la somministrazione). Utilizzi una siringa per somministrazione orale da 10 mL per la somministrazione di volumi  $\leq 10$  mL e una siringa per somministrazione orale da 20 mL per la somministrazione di volumi  $>10$  mL.
- Se il suo bambino è troppo piccolo per bere da un bicchiere o da una tazza, può somministrare la soluzione con la siringa per somministrazione orale. Aspiri il volume prescritto dalla soluzione preparata nel bicchiere graduato e appoggi la punta della siringa per somministrazione orale nella bocca del suo bambino. Diriga la punta della siringa per somministrazione orale verso la guancia. Prema lentamente sullo stantuffo e somministri il quantitativo poco alla volta, fino alla totale somministrazione della soluzione contenuta nella siringa per somministrazione orale.
- Getti via qualsiasi eventuale residuo della soluzione. Rimuova lo stantuffo dal corpo della siringa per somministrazione orale. Lavi con acqua calda i due componenti della siringa per somministrazione orale e il bicchiere graduato e li lasci asciugare all'aria. Quando la siringa per somministrazione orale è asciutta, inserisca nuovamente lo stantuffo nel corpo della siringa. Conservi la siringa per somministrazione orale e il bicchiere dosatore per un uso successivo.

**Se prende più Kuvan di quanto deve**

In caso di assunzione di una dose di Kuvan superiore a quella prescritta si possono verificare effetti indesiderati quali ad esempio mal di testa e capogiri. Se assume una dose di Kuvan superiore a quella prescritta, contatti immediatamente il medico o il farmacista.

**Se dimentica di prendere Kuvan**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose successiva alla solita ora.

**Se interrompe il trattamento con Kuvan**

Non interrompa l'assunzione di Kuvan senza prima aver consultato il medico in quanto ciò può portare ad un aumento del livello di fenilalanina nel sangue.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sono stati riportati pochi casi di reazioni allergiche (quali ad esempio eruzioni cutanee e reazioni gravi). La loro frequenza non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Se lei manifesta aree cutanee arrossate, pruriginose e in rilievo (orticaria), naso che cola, pulsazioni rapide o irregolari, gonfiore della lingua e della gola, starnuti, sibilo, gravi difficoltà respiratorie o vertigini, ciò può indicare la presenza di una grave reazione allergica al medicinale. Se osserva questi sintomi, si rivolga immediatamente al medico.

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 individuo su 10)

Mal di testa e naso che cola.

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 individuo su 10)

Mal di gola, congestione nasale o naso tappato, tosse, diarrea, vomito, mal di stomaco, livelli di fenilalanina nel sangue troppo bassi, indigestione e nausea (vedere paragrafo 2: “Avvertenze e precauzioni”).

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Gastrite (infiammazione del rivestimento interno dello stomaco), esofagite (infiammazione del rivestimento interno dell’esofago).

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### 5. Come conservare Kuvan

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla bustina e sulla scatola dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

#### 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

##### Cosa contiene Kuvan

- Il principio attivo è la sapropterina dicloridrato. Ogni bustina contiene 100 mg di sapropterina dicloridrato equivalenti a 77 mg di sapropterina.
- Gli altri componenti sono: mannitolo (E421), citrato di potassio (E332), sucralosio (E955) e acido ascorbico (E300).

**Descrizione dell'aspetto di Kuvan e contenuto della confezione**

La polvere per soluzione orale è trasparente, di colore biancastro-giallognolo. La polvere è racchiusa in bustine monodose contenenti 100 mg di sapropterina dicloridrato.

Ogni scatola contiene 30 bustine.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanda

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **Kuvan 500 mg polvere per soluzione orale**

Sapropterina dicloridrato  
(Sapropterini dihydrochloridum)

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Kuvan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Kuvan
3. Come prendere Kuvan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kuvan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Kuvan e a cosa serve**

Kuvan contiene il principio attivo sapropterina, che è una copia sintetica di una sostanza presente nel nostro corpo e denominata tetraidrobiopterina (BH4). Lo scopo della molecola BH4 è quello di aiutare il corpo ad utilizzare un amminoacido chiamato fenilalanina per trasformarlo in un altro amminoacido chiamato tirosina.

Kuvan è usato per trattare l'iperfenilalaninemia (HPA) o la fenilchetonuria (PKU) in pazienti di qualsiasi età. La HPA e la PKU sono dovute a livelli di fenilalanina nel sangue abnormemente elevati, che possono essere dannosi. Kuvan riduce questi livelli in alcuni pazienti che rispondono al BH4 e può aiutare ad aumentare la quantità di fenilalanina che può essere inclusa nella dieta alimentare.

Questo medicinale è inoltre usato per trattare una malattia ereditaria denominata deficienza di BH4, in pazienti di qualsiasi età, in cui il nostro organismo non produce abbastanza BH4. A causa di livelli molto bassi di BH4 la fenilalanina non viene utilizzata in maniera appropriata e i suoi livelli aumentano determinando effetti dannosi. Sostituendo la BH4 che il nostro organismo non produce, Kuvan riduce gli effetti dannosi dell'eccesso di fenilalanina nel sangue ed aumenta la tolleranza della fenilalanina nella dieta alimentare.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Kuvan**

##### **Non prenda Kuvan**

- se è allergico a sapropterina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Kuvan, soprattutto:

- se lei ha più di 65 anni
- se lei ha problemi con il suo rene o fegato

- se lei è ammalato. Il consulto con il medico è raccomandato in quanto i livelli di fenilalanina possono aumentare in caso di malattia
- se lei ha predisposizione alle convulsioni

Durante il trattamento con Kuvan il medico le farà eseguire degli esami del sangue allo scopo di individuare il livello di fenilalanina e tirosina in esso presente e potrà decidere, se necessario, di modificare il dosaggio di Kuvan oppure la dieta alimentare.

Deve continuare il suo trattamento dietetico come raccomandato dal medico. Non modifichi la sua dieta alimentare senza contattare il medico. Anche se prende Kuvan possono insorgere gravi problemi neurologici se i livelli di fenilalanina nel sangue non sono tenuti sotto controllo. Durante il trattamento con Kuvan, il medico deve continuare a controllare frequentemente i livelli di fenilalanina nel sangue, **per accertarsi che non siano troppo alti o troppo bassi.**

### **Altri medicinali e Kuvan**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. In particolare, deve informare il medico se usa:

- levodopa (usata per trattare la Malattia di Parkinson)
- medicinali utilizzati per il trattamento del cancro (per es. metotrexato)
- medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni batteriche (per es. trimetoprim)
- medicinali che causano dilatazione dei vasi sanguigni, (come gliceril-trinitrato (GTN), isosorbide dinitrato (ISDN), nitroprussiato sodico (SNP), molsidomin, minoxidil).

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in gravidanza, il medico le dirà come tenere adeguatamente sotto controllo il livello di fenilalanina. Se prima di una gravidanza o durante una gravidanza il livello di fenilalanina non è ben controllato, ciò può nuocere a lei e al bambino. Il medico controllerà la limitazione della fenilalanina assunta mediante dieta alimentare prima e durante la gravidanza.

Se la dieta rigida non consente di ridurre in misura adeguata la quantità di fenilalanina nel sangue, il medico deciderà se deve assumere questo medicinale.

Non deve assumere questo medicinale durante l'allattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si ritiene che l'uso di Kuvan interferisca con la capacità di guidare o usare macchinari.

### **Kuvan contiene citrato di potassio (E332)**

Questo medicinale contiene 1,6 mmol (62,7 mg) di potassio per bustina. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

## **3. Come prendere Kuvan**

Kuvan 500 mg deve essere utilizzato esclusivamente in pazienti di peso corporeo superiore a 25 kg.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.



### **Dosaggio per PKU**

La dose iniziale raccomandata di Kuvan in pazienti affetti da PKU è di 10 mg per ogni kg di peso corporeo. Prenda Kuvan una volta al giorno, in corrispondenza dei pasti per aumentarne l'assorbimento, sempre alla stessa ora e preferibilmente al mattino. Il medico può modificarle la dose, di norma tra 5 e 20 mg al giorno per ogni kg di peso corporeo, a seconda delle sue necessità.

### **Dosaggio per carenza di BH4**

La dose iniziale raccomandata di Kuvan in pazienti affetti da carenza di BH4 è compresa tra 2 e 5 mg per ogni kg di peso corporeo. Prenda Kuvan in corrispondenza dei pasti per aumentarne l'assorbimento. Divida la dose giornaliera totale in 2 o 3 dosi, assunte nell'arco della giornata. Il medico può modificarle la dose fino a 20 mg al giorno per ogni kg di peso corporeo, a seconda delle sue necessità.

### **Modo di somministrazione**

Per i pazienti affetti da PKU, la dose giornaliera totale deve essere assunta una volta al giorno, sempre alla stessa ora e preferibilmente al mattino.

Per i pazienti con carenza di BH4, la dose giornaliera totale è divisa in 2 o 3 dosi nell'arco della giornata.

Accertarsi di conoscere la dose di polvere di Kuvan prescritta dal medico. Per la dose esatta, il medico può anche prescrivere Kuvan 100 mg polvere per soluzione orale. Si assicuri di sapere se deve utilizzare solo Kuvan da 500 mg polvere per soluzione orale oppure entrambi i medicinali per preparare la dose. Aprire la/e bustina/e solo quando si è pronti per usarla/e.

#### *Preparazione della/e bustina/e:*

- Aprire la/e bustina/e di Kuvan polvere per soluzione orale piegando e strappando oppure tagliando sulla linea tratteggiata nell'angolo in alto a destra della bustina.
- Svuotare il contenuto della/e bustina/e in 120-240 mL di acqua. Dopo aver dissolto la polvere in acqua, la soluzione deve apparire limpida, da incolore a gialla.

#### *Assunzione del medicinale*

- Bere la soluzione entro 30 minuti.

### **Se prende più Kuvan di quanto deve**

In caso di assunzione di una dose di Kuvan superiore a quella prescritta si possono verificare effetti indesiderati quali ad esempio mal di testa e capogiri. Se assume una dose di Kuvan superiore a quella prescritta, contatti immediatamente il medico o il farmacista.

### **Se dimentica di prendere Kuvan**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose successiva alla solita ora.

### **Se interrompe il trattamento con Kuvan**

Non interrompa l'assunzione di Kuvan senza prima aver consultato il medico in quanto ciò può portare ad un aumento del livello di fenilalanina nel sangue.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sono stati riportati pochi casi di reazioni allergiche (quali ad esempio eruzioni cutanee e reazioni gravi). La loro frequenza non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Se lei manifesta aree cutanee arrossate, pruriginose e in rilievo (orticaria), naso che cola, pulsazioni rapide o irregolari, gonfiore della lingua e della gola, starnuti, sibilo, gravi difficoltà respiratorie o vertigini, ciò può indicare la presenza di una grave reazione allergica al medicinale. Se osserva questi sintomi, si rivolga immediatamente al medico.

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 individuo su 10)

Mal di testa e naso che cola.

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 individuo su 10)

Mal di gola, congestione nasale o naso tappato, tosse, diarrea, vomito, mal di stomaco, livelli di fenilalanina nel sangue troppo bassi, indigestione e nausea (vedere paragrafo 2: “Avvertenze e precauzioni”).

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Gastrite (infiammazione del rivestimento interno dello stomaco), esofagite (infiammazione del rivestimento interno dell’esofago).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Kuvan**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla bustina e sulla scatola dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Kuvan**

- Il principio attivo è la sapropterina dicloridrato. Ogni bustina contiene 500 mg di sapropterina dicloridrato (equivalenti a 384 mg di sapropterina).
- Gli altri componenti sono: mannitolo (E421), citrato di potassio (E332), sucralosio (E955) e acido ascorbico (E300).

### **Descrizione dell’aspetto di Kuvan e contenuto della confezione**

La polvere per soluzione orale è trasparente, di colore biancastro-giallognolo. La polvere è racchiusa in bustine monodose contenenti 500 mg di sapropterina dicloridrato.

Ogni scatola contiene 30 bustine.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanda

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.