

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES  
MÉDICAMENTS

**PrKuvan®**

Comprimés de dichlorhydrate de saproptérine  
Comprimés, 100 mg, voie orale

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

Produits liés au tractus digestif et au métabolisme

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
Comté de Cork, Irlande

Date de révision :  
le 7 août 2019

Distributeur :  
BioMarin Pharmaceutical (Canada) Inc.  
Toronto, Ontario  
M5H 3C2

[www.bmrn.com](http://www.bmrn.com)

Numéro de contrôle de la présentation : 226288

## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>  | <b>3</b>  |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....                            | 3         |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....                                 | 3         |
| CONTRE-INDICATIONS .....   | 3         |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....                                      | 4         |
| EFFETS INDÉSIRABLES .....  | 8         |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....                                       | 14        |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....   | 16        |
| SURDOSAGE .....  | 19        |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....                            | 20        |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....   | 23        |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....                | 24        |
| <br>   |           |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>                     | <b>25</b> |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....                                     | 25        |
| ESSAIS CLINIQUES .....   | 26        |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....  | 31        |
| TOXICOLOGIE .....  | 33        |
| RÉFÉRENCES .....   | 34        |
| <br>   |           |
| <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS</b> |           |
| <b>.....</b>   | <b>35</b> |

**PrKuvan®**  
(dichlorhydrate de saproptérine)

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

| <b>Voie d'administration</b> | <b>Forme posologique et concentration</b>                 | <b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants</b>   |
|------------------------------|---|--|
| Orale                        | Comprimé<br>100 mg  | <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i> |
| Orale                        | Poudre pour solution orale en sachets de 100 mg et 500 mg | <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i> |

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Kuvan® (dichlorhydrate de saproptérine) est utilisé en association avec un régime pauvre en Phe afin de diminuer les taux sanguins de phénylalanine (Phe) chez les patients qui présentent une hyperphénylalaninémie (HPA) en raison d'une phénylcétonurie (PCU) répondant à la tétrahydrobioptérine (BH4).

**Gériatrie (65 ans et plus) :** les études cliniques portant sur Kuvan chez des patients atteints de PCU n'ont inclus aucun patient âgé de 65 ans ou plus. On ignore si ces patients répondent différemment à Kuvan par rapport à des patients plus jeunes.

**Pédiatrie (< 16 ans) :** des patients pédiatriques atteints de PCU, âgés de 1 mois à 16 ans, ont été traités par Kuvan dans le cadre d'études cliniques [voir ESSAIS CLINIQUES].

**CONTRE-INDICATIONS**

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients dans la formulation ou à des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les **FORMES POSOLOGIQUES, la COMPOSITION et le CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

Le traitement avec Kuvan doit être supervisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la PCU. L'élévation prolongée des taux sanguins de Phe chez les patients atteints de PCU peut entraîner de sévères lésions neurologiques, y compris un retard mental sévère, une microcéphalie, un retard de parole, des crises convulsives et des anomalies comportementales. Ceci peut survenir même lors de la prise de Kuvan, lorsque les patients ne contrôlent pas convenablement leur taux sanguin de Phe dans la plage de valeurs cibles recommandée.

À l'inverse, des taux sanguins de Phe trop faibles pendant une période prolongée ont été associés à un catabolisme et une dégradation des protéines. La gestion active de l'apport alimentaire en phénylalanine et de l'apport total en protéines pendant la prise de Kuvan est nécessaire pour assurer un contrôle adéquat de la concentration sanguine de phénylalanine et de tyrosine et un bon équilibre nutritionnel.

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

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

Il existe peu de données sur l'utilisation à long terme de Kuvan (voir EFFETS INDÉSIRABLES et Partie II : Essais cliniques). Aucune étude clinique à long terme n'a établi de rapport entre d'éventuels effets neurocognitifs et le traitement par Kuvan.

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

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

#### **Hypophénylalaninémie**

Lors d'études cliniques, quelques patients ont présenté une faible concentration sanguine de Phe (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie). Des enfants de moins de 7 ans et des nourrissons de moins de 1 an qui ont été traités par Kuvan à des doses de 10 mg/kg/jour à 20 mg/kg/jour ont présenté un taux plus élevé de faible concentration sanguine de Phe par rapport aux enfants plus âgés.

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

### **Identification des patients qui ne répondent pas au traitement par Kuvan**

Les patients atteints de PCU ne répondent pas tous au traitement par Kuvan. Dans le cadre de deux essais cliniques à une dose de 20 mg/kg par jour, 56 % à 66 % des patients pédiatriques atteints de PCU ont répondu au traitement par Kuvan. Dans le cadre d'un essai clinique à une dose de 10 mg/kg par jour, 20 % des patients pédiatriques et adultes atteints de PCU ont répondu au traitement par Kuvan [voir ESSAIS CLINIQUES]. La réponse au traitement ne peut pas être prédéterminée par des essais de laboratoire (p. ex. des tests moléculaires) et doit uniquement être déterminée par un essai thérapeutique de Kuvan [voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

### **Cardiovasculaire**

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

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

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

### **Endocrinien/métabolisme**

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

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

### **Gastro-intestinal**

#### **Gastrite et œsophagite**

Des gastrites et des œsophagites ont été rapportées comme étant des effets indésirables graves. Les patients doivent être surveillés pour des signes et symptômes de ces maladies (consulter EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Hépatique**

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

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

## **Immunitaire**

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

Le traitement avec Kuvan est contre-indiqué pour les patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques au Kuvan (consulter CONTRE-INDICATIONS). Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées, y compris de l'anaphylaxie et une éruption cutanée [consulter EFFETS INDÉSIRABLES]. Les signes d'anaphylaxie comprennent une respiration sifflante, de la dyspnée, de la toux, une baisse de la tension artérielle, des bouffées vasomotrices, des nausées et des éruptions cutanées. Si un patient présente une anaphylaxie, il faut interrompre le traitement avec Kuvan et commencer le traitement médical approprié. Le régime alimentaire pauvre en Phe doit être maintenu chez les patients présentant une anaphylaxie.

## **Neurologique**

### **Utiliser avec précaution lors d'une co-administration de Kuvan avec le levodopa**

Procéder avec précaution lors de l'administration de Kuvan chez des patients qui reçoivent du levodopa. Dans le cadre d'un programme de surveillance de l'innocuité post-commercialisation de 10 ans pour une indication autre que pour la PCU utilisant une autre formulation du même ingrédient actif (saproptérine), 3 patients atteints de troubles neurologiques sous-jacents ont souffert de crises, d'une exacerbation des crises, d'une surstimulation ou d'une irritabilité pendant l'administration concomitante de lévodopa et de saproptérine.

## **Hyperactivité**

Au cours du programme de pharmacovigilance après la commercialisation sur la PCU, certains patients ont présenté une hyperactivité suivant l'administration du Kuvan. Les patients doivent être surveillés pour des signes d'hyperactivité [consulter SURDOSAGE].

## **Crises**

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

## **Rénal**

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

## ***Populations particulières***

### **Femmes enceintes :**

Chez les lapins, une augmentation non statistiquement significative de l'incidence de l'holoprosencéphalie a été observée à une dose de 600 mg/kg/jour. (Voir Partie II : TOXICOLOGIE).

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Étant donné que les études de reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse humaine, l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse est uniquement préconisée lorsque les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques. L'élévation des taux de Phe chez la femme enceinte est tératogène et peut provoquer d'importants dommages cérébraux et cardiaques

congénitaux chez les bébés de mères souffrant de PCU, ce que l'on appelle le syndrome de PCU maternelle. Les données disponibles provenant de l'étude collaborative sur la phénylcétonurie maternelle (Maternal Phenylketonuria Collaborative Study), portant sur 468 grossesses et 331 naissances vivantes chez des femmes atteintes de PCU, ont démontré que l'absence de régulation de la concentration de Phe (supérieure à 600 µmol/L) est associée à une incidence très élevée de malformations neurologiques et cardiaques, de dysmorphie faciale et d'anomalies de croissance chez les bébés de mères souffrant de PCU. Un contrôle alimentaire adéquat de la concentration de Phe pendant la grossesse est essentiel afin de réduire l'incidence d'un effet tératogène provoqué par la Phe.

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

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

**Travail et accouchement :** les effets de Kuvan sur le travail et l'accouchement n'ont pas été étudiés. L'utilisation de Kuvan pendant le travail et l'accouchement n'est pas recommandée.

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

**Pédiatrie (< 16 ans) :**

Des patients pédiatriques atteints de PCU, âgés de 1 mois à 16 ans, ont été traités par Kuvan dans le cadre d'études cliniques [voir ESSAIS CLINIQUES]. L'innocuité et l'efficacité de Kuvan n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 1 mois.

Les enfants de moins de 7 ans et les nourrissons de moins de 1 an traités par Kuvan courent un risque accru de présenter une faible concentration de Phe par rapport aux enfants plus âgés. Des analyses sanguines fréquentes sont recommandées chez les patients pédiatriques pour maintenir un bon contrôle du taux de la Phe dans le sang. Voir Hypophénylalaninémie.

**Gériatrie (65 ans et plus) :** Les études cliniques portant sur Kuvan chez des patients atteints de PCU n'ont inclus aucun patient âgé de 65 ans ou plus. On ignore si ces patients répondent différemment à Kuvan par rapport aux patients plus jeunes. Procéder avec précaution lors d'une prescription à des patients gériatriques.

## Surveillance et essais de laboratoire

Les patients traités avec Kuvan doivent être soumis à des mesures fréquentes de leur taux sanguin de Phe et ils doivent recevoir des directives alimentaires de la part d'un diététiste, afin de maintenir leur taux sanguin de Phe dans une plage de valeurs souhaitables [1].

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Au cours des essais cliniques (PKU-001, PKU-003, PKU-004, PKU-006 et PKU-008), 579 patients atteints de PCU ont reçu du Kuvan à des posologies comprises entre 5 et 20 mg/kg/jour, avec des durées de traitement allant de 1 à 30 semaines. Les patients étaient âgés de 4 à 49 ans. La population de patients était presque uniformément répartie en termes de sexe et environ 95 % des patients étaient caucasiens. Aucun décès n'a été rapporté. Parmi les patients traités avec Kuvan, 310 (54 %) ont déclaré au moins un événement indésirable (EI). Cinq patients (1 %) ont déclaré les événements indésirables graves (EIG) suivants (quel que soit leur lien avec le traitement) : appendicite, infection des voies urinaires, reflux gastro-œsophagien, lésion du rachis, fracture du tibia, infection à streptocoques et carcinome du testicule. Les EI les plus fréquemment déclarés (chez  $\geq 4$  % des patients traités avec Kuvan) étaient : céphalée (13 %), diarrhée (6 %), douleur abdominale (6 %), infection des voies aériennes supérieures (5 %), douleur pharyngolaryngée (5 %), vomissements (4 %) et nausée (4 %). Aucun patient traité avec Kuvan n'a interrompu le traitement en raison d'un EI pendant les essais cliniques.

Au cours d'une étude ouverte (SPARK, n = 56) chez des enfants âgés de 2 mois à 4 ans traités par Kuvan à une dose de 10 à 20 mg/kg/jour pendant un maximum de 6 mois, les EIG suivants ont été signalés chez des patients traités par Kuvan : gastroentérite, éruptions cutanées, surdose et stomatite. Une faible concentration sanguine de Phe a aussi été signalée chez des sujets pédiatriques traités par Kuvan dans le cadre de l'étude SPARK et dans une autre étude ouverte (PKU-015) chez des enfants âgés de 1 mois à 6 ans traités par Kuvan à une dose de 20 mg/kg/jour pendant un maximum de 6 mois. Voir **Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques**.

### Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Lors de deux essais contrôlés contre placebo, menés à double insu (PKU-003 et PKU-006), 74 patients ont été traités avec Kuvan et 59 patients ont reçu un placebo. Les données décrites

ci-dessous reflètent l'exposition à Kuvan de 74 patients atteints de PCU, à des posologies de 10 à

20 mg/kg/jour pendant 6 à 10 semaines. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients recevant Kuvan (64 %) était semblable à celle rapportée chez les patients recevant le placebo (71 %).

Le tableau 1 indique les événements indésirables survenus suite au traitement chez plus d'un patient ( $\geq 2$  %) traité avec Kuvan au cours des études cliniques contrôlées contre placebo, à double insu, décrites ci-dessus.

**Tableau 1 : Résumé des événements indésirables par terme privilégié survenant chez  $\geq 2$  % des patients au cours des études cliniques contrôlées portant sur Kuvan**

| Terme privilégié MedDRA                     | Placebo<br>(n=59) | Kuvan<br>(n=74) |
|---|-------------------|-----------------|
| Nombre de patients déclarant au moins un EI | 42 (71,2 %)       | 47 (63,5 %)     |
| Céphalée                                    | 8 (13,6 %)        | 11 (14,9 %)     |
| Infection des voies aériennes supérieures   | 14 (23,7 %)       | 9 (12,2 %)      |
| Rhinorrhée                                  | 0                 | 8 (10,8 %)      |
| Douleur pharyngolaryngée                    | 1 (1,7 %)         | 7 (9,5 %)       |
| Diarrhée                                    | 3 (5,1 %)         | 6 (8,1 %)       |
| Vomissements                                | 4 (6,8 %)         | 6 (8,1 %)       |
| Toux  | 3 (5,1 %)         | 5 (6,8 %)       |
| Pyrexie                                     | 4 (6,8 %)         | 5 (6,8 %)       |
| Douleur abdominale                          | 5 (8,5 %)         | 4 (5,4 %)       |
| Contusion                                   | 1 (1,7 %)         | 4 (5,4 %)       |
| Exanthème                                   | 4 (6,8 %)         | 4 (5,4 %)       |
| Congestion nasale                           | 0                 | 3 (4,1 %)       |
| Dorsalgie                                   | 3 (5,1 %)         | 2 (2,7 %)       |
| Baisse de l'appétit                         | 0                 | 2 (2,7 %)       |
| Érythème                                    | 0                 | 2 (2,7 %)       |
| Excoriation                                 | 0                 | 2 (2,7 %)       |
| Fatigue                                     | 3 (5,1 %)         | 2 (2,7 %)       |
| Infection                                   | 0                 | 2 (2,7 %)       |
| Lymphadénopathie                            | 0                 | 2 (2,7 %)       |
| Otite externe                               | 0                 | 2 (2,7 %)       |
| Pharyngite                                  | 1 (1,7 %)         | 2 (2,7 %)       |
| Infection à streptocoques                   | 3 (5,1 %)         | 2 (2,7 %)       |
| Douleurs dentaires                          | 0                 | 2 (2,7 %)       |
| Infection des voies urinaires               | 0                 | 2 (2,7 %)       |

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

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

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

Au cours de l'étude SPARK, une hypophénylalaninémie (aussi appelée « diminution de la concentration en acides aminés ») a été observée chez 37 % des sujets dans le groupe traité par Kuvan et avec un régime à teneur réduite en Phe c. 33 % dans le groupe traité seulement avec le régime à teneur réduite en Phe. Au cours de l'étude PKU-015, 87,7 % des sujets traités par Kuvan ont eu une concentration sanguine de Phe inférieure à 120 µmol/L à un certain moment au cours de l'étude, où la concentration la plus élevée a été observée chez le sous-groupe de nouveau-nés à moins de 1 an au cours des 4 premières semaines de traitement.

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

#### **Effets indésirables peu courants déterminés au cours des essais cliniques (< 2 %)**

**Affections hématologiques et du système lymphatique :** lymphadénopathie, neutropénie

**Affections cardiaques :** murmure cardiaque, élévation de la fréquence cardiaque

**Affections congénitales, familiales et génétiques :** ichtyose

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

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

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

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

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

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

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** anorexie, baisse de l'appétit, polydipsie

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

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

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

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

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

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

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

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

Les effets indésirables signalés étaient semblables en matière de type et de fréquence à ceux observés dans le cadre d'autres essais cliniques, à l'exception de l'ajout des effets indésirables suivants considérés comme étant associés au Kuvan par le chercheur et qui n'apparaissent pas dans la liste de la section Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques :

**Troubles de la vue :** vision floue

**Troubles gastro-intestinaux :** malaises abdominaux, ulcération de la bouche

**Infections et infestations :** gastroentérite, rhinite

**Investigations :** augmentation de la concentration sanguine de phosphatase alcaline, diminution de la concentration sanguine de calcium, diminution du taux de dioxyde de carbone, diminution du taux d'acides aminés

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

**Troubles psychiatriques :** colère, vomissements psychogènes

**Troubles rénaux et urinaires :** énurésie

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

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

## Résultats hématologiques et biologiques anormaux

**Tableau 2 : Modifications anormales significatives sur le plan clinique des résultats des essais hématologiques rapportées chez les patients traités avec Kuvan**

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

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

**Tableau 3 : Modifications anormales cliniquement significatives des résultats biologiques rapportées chez les patients traités avec Kuvan**

| Paramètre<br>Critère notable (plages de référence)                                     | Études contrôlées |              | Tous les patients traités avec Kuvan (n=579) |
|--|-------------------|--------------|--|
|  | Placebo (n=59)    | Kuvan (n=74) |  |
| Nombre de patients soumis aux essais de laboratoire                                    | 59                | 74           | 578  |
| Phosphatase alcaline   |                   |              |  |
| Toute diminution par rapport à la base de référence et < 0,4 x LIN (138 ~ 511 U/L)     | -                 | -            | 1 (0,2 %)                                    |
| ALAT   |                   |              |  |
| augmentation > 20 % par rapport à la base de référence et > 3 x LSN (0 ~ 45 U/L)       | -                 | -            | 6 (1,0 %)                                    |
| ASAT   |                   |              |  |
| augmentation > 50 % par rapport à la base de référence et < 2 x LSN (0 ~ 40 U/L)       | 1 (1,7 %)         | -            | 3 (0,5 %)                                    |
| GGT  |                   |              |  |
| augmentation > 10 % par rapport à la base de référence et > 3 x LSN (6 ~ 37 U/L)       | -                 | 1 (1,4 %)    | 3 (0,5 %)                                    |
| Glucose  |                   |              |  |
| < 0,5 x LIN (70 ~ 100 mg/dL)   | -                 | -            | 1 (0,2 %)                                    |
| LDH  |                   |              |  |
| < 0,1 x LIN (145 ~ 345 U/L)  | -                 | -            | 1 (0,2 %)                                    |
| Potassium  |                   |              |  |
| > 1,2 x LSN (3,6 ~ 5 mmol/L)   | -                 | 1 (1,4 %)    | 3 (0,5 %)                                    |
| Bilirubine totale  |                   |              |  |
| augmentation > 5 % par rapport à la base de référence et > 2,5 x LSN (0,1 ~ 1 mg/dL)   | -                 | -            | 2 (0,3 %)                                    |
| Cholestérol total  |                   |              |  |
| augmentation > 10 % par rapport à la base de référence et > 1,25 x LSN (0 ~ 239 mg/dL) | -                 | -            | 2 (0,3 %)                                    |

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

## **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

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

**Affections oculaires :** œdème de la paupière

**Affections gastro-intestinales :** douleur abdominale, dyspepsie, ulcère épigastrique, gastrite, GERD, nausées, douleur œsophagienne, trouble œsophagien, œsophagite, haut-le-cœur, vomissements

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** œdème périphérique

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

**Infections et infestations :** pharyngite

**Troubles neurologiques :** convulsions, hyperactivité [consulter SURDOSAGE]

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

**Rénal :** néphrolithiase

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

**Affections vasculaires :** pâleur

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

#### *Étude clinique*

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

#### *Étude in vitro*

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

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

## Interactions médicament-médicament

**Tableau 4: Interactions médicament-médicament potentielles**

| Médicament administré concurremment   | Référence                                 | Effet   | Commentaire clinique  |
|---|---|---|---|
| Médicaments causant une vasodilatation, y compris ceux administrés par voie topique, en affectant l'action ou le métabolisme de l'oxyde nitrique (NO), notamment les donneurs classiques de NO (p. ex. la trinitroglycérine (GTN), le dinitrate d'isosorbide (ISDN), le nitroprussiate de sodium (SNP) et la molsidomine), les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) et le minoxidil. | Théorique                                 | Baisse de la pression artérielle  | <p>Procéder avec précaution lors de l'utilisation concomitante de Kuvan avec tous les produits médicinaux causant une vasodilatation.</p> <p>Surveiller la tension artérielle lors de l'administration de Kuvan avec des médicaments modifiant la vasorelaxation médiée par l'oxyde nitrique (p. ex. inhibiteurs de la PDE-5 comme le sildénafil, le vardénafil ou le tadalafil).</p> <p>L'association de ces médicaments n'a pas été évaluée chez l'homme. (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)</p> |
| Les médicaments connus pour modifier le métabolisme du folate (p. ex. le méthotrexate) et leurs dérivés   | Théorique                                 | Diminution des taux de BH4 en inhibant l'enzyme dihydroptéridine réductase (DHPR).  | Procéder avec précautions lors de l'administration de Kuvan aux patients qui reçoivent des médicaments connus pour modifier le métabolisme du folate. (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)   |
| Lévopoda  | Étude de Cas (après la commercialisation) | Convulsions, exacerbation des convulsions, surstimulation ou irritabilité   | Procéder avec précautions lors de l'administration de Kuvan aux patients qui reçoivent de la Lévopoda. (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)  |
| Médicaments qui sont des substrats de la BCRP (p. ex. la rosuvastatine)   | Étude <i>in vitro</i>                     | L'administration concomitante de Kuvan peut augmenter l'exposition systémique aux médicaments qui sont des substrats de la BCRP | Procéder avec précaution lors de l'administration de Kuvan aux patients qui reçoivent en concomitance des substrats de la BCRP  |

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et modification posologique**

La réponse au traitement ne peut pas être prédéterminée précisément par des essais de laboratoire (p. ex. des tests moléculaires) uniquement et peut seulement être déterminée par un essai thérapeutique de Kuvan. La réponse au traitement est déterminée par une diminution de la phénylalanine dans le sang à la suite d'un traitement par Kuvan. Une réponse satisfaisante se définit comme une diminution de  $\geq 30$  pour cent de la concentration sanguine de phénylalanine ou une atteinte des buts thérapeutiques concernant la phénylalanine dans le sang définis pour un patient individuel par le médecin traitant.

La dose initiale recommandée de Kuvan est de 10 mg/kg, administrée une fois par jour.

La réponse à Kuvan est déterminée par une modification du taux sanguin de Phe à la suite du traitement avec Kuvan à raison de 10 mg/kg/jour pendant une période maximale de 1 mois. Le taux sanguin de Phe doit être contrôlé au bout d'une semaine de traitement avec Kuvan puis régulièrement pendant un mois au maximum. Si le taux sanguin de Phe ne baisse pas par rapport à la base de référence à la posologie de 10 mg/kg/jour, on peut augmenter la posologie toutes les semaines jusqu'à un maximum de 20 mg/kg/jour, tout en surveillant fréquemment le taux de Phe pendant une période de un mois. Les patients dont le taux sanguin de Phe ne diminue pas au bout de 1 mois d'administration de Kuvan à 20 mg/kg/jour sont considérés comme non répondeurs au traitement et ils doivent cesser de prendre Kuvan. Lorsque la présence d'une réponse à Kuvan a été établie, on peut ajuster la posologie dans les limites de 5 à 20 mg/kg/jour en fonction de la réponse thérapeutique. L'efficacité et l'innocuité de Kuvan pour des doses supérieures à 20 mg/kg/jour n'ont pas été évaluées au cours d'essais cliniques.

Une surveillance périodique du sang est recommandée afin d'évaluer le contrôle de la concentration sanguine de Phe.

Un traitement par Kuvan peut diminuer la concentration sanguine de phénylalanine en dessous de la concentration thérapeutique désirée. Un ajustement de la dose de Kuvan ou une modification de l'apport alimentaire en phénylalanine peut s'avérer nécessaire pour atteindre et maintenir une concentration sanguine de phénylalanine dans la marge thérapeutique désirée.

### **Surveillance**

Selon les recommandations pour la prise en charge clinique de la PCU, le taux sanguin de Phe des patients recevant Kuvan doit être contrôlé une ou deux semaines après chaque ajustement posologique et doit être fréquemment surveillé par la suite [1]. Les patients traités avec Kuvan doivent poursuivre leur diète pauvre en phénylalanine.

### **Dose oubliée**

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

### **Administration**

Dans le cadre de la PCU, Kuvan doit être administré par voie orale avec un repas pour augmenter l'absorption, et de préférence à la même heure chaque jour. Lorsque Kuvan est pris avec un repas

riche en graisses et très calorique, l'absorption du médicament augmente de 30 à 80 % [consulter la Pharmacocinétique].

### **Directives pour l'administration des comprimés**

Pour une administration destinée à des adultes et des enfants pesant plus de 10 kg, les comprimés de Kuvan peuvent être avalés entiers ou dissous dans 120 à 240 mL (4 à 8 oz) d'eau ou de jus de pommes, solution qui doit être bue dans les 15 minutes suivant la dissolution. Pour accélérer la dissolution, vous pouvez agiter le mélange ou écraser les comprimés. Il est possible que les comprimés ne se dissolvent pas totalement. Les patients peuvent apercevoir des morceaux de comprimés flottant à la surface de l'eau ou du jus de pomme. S'il reste des morceaux de comprimés dans le verre après avoir bu le mélange, les patients devraient ajouter de l'eau ou du jus de pomme afin d'être sûrs de prendre la totalité du médicament. Comprimés de Kuvan peuvent aussi être écrasés puis mélangés à une petite portion d'aliments mous, comme de la compote de pommes ou une crème-dessert, qui doit être mangée dans les 15 minutes suivant la préparation.

Pour les enfants d'un (1) mois ou plus pesant jusqu'à 20 kg, non en mesure d'avalier de façon sécuritaire des comprimés entiers, les comprimés peuvent être écrasés et dissous dans de l'eau ou du jus de pommes selon les renseignements sur la posologie dans les Tableaux 5 et 6. Une partie de cette solution correspondant à la dose requise peut alors être administrée oralement en utilisant une seringue doseuse orale. Le Tableau 5 fournit des renseignements sur la posologie dont la posologie initiale recommandée est de 10 mg/kg par jour. Consultez le Tableau 6 pour obtenir des renseignements sur la posologie de 20 mg/kg par jour si une modification posologique s'avère nécessaire. La solution doit être consommée dans un délai de 15 minutes suivant la dissolution.

### **Directives pour l'administration de la poudre pour solution orale**

Pour une administration destinée à des adultes et des enfants pesant plus de 10 kg, le contenu des sachets de 100 mg ou de 500 mg de poudre pour solution orale de Kuvan peuvent être dissous dans 120 à 240 mL (4 à 8 oz) d'eau ou de jus de pommes. Mélangez jusqu'à dissolution complète. Si la poudre ne se dissout pas complètement dans 120 mL, augmentez le volume de diluant jusqu'à 240 mL. La poudre pour solution orale de Kuvan peut aussi être mélangée à une petite portion d'aliments mous, comme de la compote de pommes ou une crème-dessert, qui doit être mangée dans les 15 minutes suivant la préparation. La poudre doit être entièrement dissoute.

Pour les enfants d'un (1) mois ou plus pesant jusqu'à 20 kg, le nombre adéquat de sachets (utiliser uniquement la concentration de 100 mg) peut être dissous dans de l'eau ou du jus de pommes selon les renseignements sur la posologie dans les Tableaux 5 et 6. Une partie de cette solution correspondant à la dose requise peut alors être administrée oralement en utilisant une seringue doseuse orale. Le Tableau 5 fournit des instructions de dosage pour une posologie initiale recommandée de 10 mg/kg par jour. Consultez le Tableau 6 pour obtenir des renseignements sur la posologie de 20 mg/kg par jour si une modification posologique s'avère nécessaire. La solution doit être consommée dans un délai de 15 minutes suivant la dissolution.

**Tableau 5 : Tableau de posologie pour les enfants pesant jusqu'à 20 kg et recevant 10 mg/kg/jour**

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

\*La posologie initiale pour les nourrissons est de 10 mg/kg/jour. Les renseignements sur la posologie de 20 mg/kg/jour sont fournis au Tableau 6.

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

**Tableau 6 : Tableau de posologie pour les enfants pesant jusqu'à 20 kg et recevant 20 mg/kg/jour**

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

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

## SURDOSAGE

Deux cas de surdosage avec Kuvan ont été signalés. Dans un des cas de surdosage avec Kuvan, un sujet adulte participant à une étude de 26 semaines a reçu une dose unique de 4 500 mg (36 mg/kg) au lieu de 2 600 mg (20 mg/kg) à la semaine 16 de l'étude. Le sujet a déclaré avoir ressenti une légère céphalée et un léger étourdissement après avoir pris la dose ; les deux symptômes se sont résolus en moins d'une heure sans intervention thérapeutique. Les résultats des tests de laboratoire sur la fonction hépatique obtenus juste après l'évènement se situaient dans les limites de la normale. Le sujet a suspendu son traitement pendant 24 heures puis a recommencé à prendre Kuvan sans présenter de signes ou de symptômes anormaux. Après sa commercialisation, un enfant a reçu Kuvan à une posologie de 45 mg/kg par jour au lieu de

20 mg/kg par jour. Le patient a signalé une hyperactivité qui a débuté à un moment indéterminé après le surdosage, et qui s'est résolue après une réduction de la posologie à 20 mg/kg par jour. Les patients doivent être informés qu'ils doivent aviser leur médecin en cas de surdose.

Une douleur à la partie supérieure de l'abdomen a également été signalée après l'administration de dichlorhydrate de saproptérine à une dose supérieure à la dose maximale recommandée de 20 mg/kg/jour.

Un raccourcissement de l'intervalle QT proportionnel à la dose administrée et une augmentation de la fréquence cardiaque ont été observés dans le cadre d'une étude avec une dose unique suprathérapeutique de 100 mg/kg (5 fois la dose maximale recommandée).

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

Pour la gestion d'une surdose de médicament soupçonnée, contactez le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Kuvan est une formulation de synthèse de la BH<sub>4</sub>, le cofacteur de l'enzyme phénylalanine hydroxylase (PAH). La PAH hydroxyle la Phe par le biais d'une réaction d'oxydation pour former la tyrosine. Chez les patients atteints de PCU, l'activité de la PAH est inexistante ou déficiente. Le traitement par le BH<sub>4</sub> peut activer l'enzyme PAH résiduelle, améliorer le métabolisme oxydatif de la Phe et diminuer le taux de Phe chez certains patients.

### **Pharmacodynamique**

Chez les patients atteints de PCU qui répondent au traitement par la BH<sub>4</sub>, le taux sanguin de Phe diminue moins de 24 heures après une seule administration de dichlorhydrate de saproptérine, bien que l'effet maximal sur le taux de Phe puisse nécessiter un mois ou davantage, en fonction du patient [2]. Une seule dose quotidienne de Kuvan est adéquate pour stabiliser le taux de Phe sur une période de 24 heures. Douze patients répondant à la BH<sub>4</sub> ont vu leur taux sanguin de Phe diminuer pour atteindre une plage comprise entre 516 et 986 µmol/L (moyenne : 747 ± 152,6 µmol/L) et leur taux sanguin de Phe est resté stable pendant une période de 24 heures suite à la prise d'une dose matinale quotidienne de 10 mg/kg/jour. Le taux sanguin de Phe est resté stable pendant une période d'observation de 24 heures. Aucune augmentation significative du taux sanguin de Phe n'a été observée suite à la prise d'aliments durant toute la période de 24 heures.

### **Effet de Kuvan sur l'intervalle QTc**

Une étude randomisée, contrôlée, avec placebo et traitement actif, croisée avec quatre permutations pour l'évaluation de l'ECG a été effectuée sur 56 sujets adultes en santé. Les sujets ont reçu des doses uniques de 20 mg/kg et 100 mg/kg de saproptérine. La dose thérapeutique de saproptérine de 20 mg/kg a causé un raccourcissement statistiquement significatif du QTc (QT/RR<sup>0,37</sup>) 3 et 6 heures après la dose, avec un écart maximum moyen du placebo de -2,6 (90 %

IC -4,6, -0,6) ms noté 3 heures après la dose. À la dose suprathérapeutique de 100 mg/kg, saproptérine a causé un raccourcissement statistiquement significatif du QTc de 2 à 6 heures après la dose inclusivement, et après 10 heures, avec un écart maximum moyen du placebo de -8,2 (90 % IC -10,4, -6,0) ms noté 4,5 heures après la dose.

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

## Pharmacocinétique

### Absorption

Des études menées chez des volontaires sains ont montré une absorption comparable du dichlorhydrate de saproptérine lorsque les comprimés sont dissous dans de l'eau ou du jus d'orange et sont pris en condition de jeûne. L'administration de comprimés dissous après un repas riche en graisses et très calorique a entraîné une augmentation de 84 % de la C<sub>max</sub> et de 87 % de la SSC (dissolution dans l'eau). Il existait cependant une importante variabilité entre les valeurs de C<sub>max</sub> et de la SSC individuelles chez les sujets, selon le mode d'administration et les prises alimentaires. Au cours des essais cliniques de Kuvan, le médicament a été administré le matin sous forme de comprimé dissous sans égard aux repas. Il existe peu de preuves suggérant une accumulation médicamenteuse à la dose quotidienne la plus élevée (20 mg/kg).

**Tableau 7 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de Kuvan chez des sujets sains lors d'une administration non à jeun sous une forme dissoute dans l'eau ou avalée intacte**

|   | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>½</sub> (hr) | T <sub>max</sub> (hr)<br>(plage) | SSC <sub>0-t</sub> |
|---|-----------------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------|
| <b>Étude PKU-005</b><br>Comprimé 100 mg voie orale<br>10 mg/kg<br>Non à jeun<br>Dissous dans de l'eau   | 99,4 ± 38,8                 | 2,97 ± 0,84         | 5 (3-6)                          | 557 ± 169          |
| <b>Étude PKU-009</b><br>Comprimé 100 mg voie orale<br>10 mg/kg<br>Non à jeun<br>Comprimé avalé intact   | 121 ± 33,6                  | 4,28 ± 2,79         | 4,0 (1-5)                        | 709 ± 221          |
| <b>Étude PKU-013</b><br>Comprimés de 100 mg oral<br>Administration non à jeun<br>Comprimé avalé intacte | 105 ± 32,1                  | 2,80 ± 1,05         | 4,5 (2-5)                        | 752 ± 307          |

L'étude PKU-013 effectuée sur des adultes en bonne santé recevant 10 mg/kg de Kuvan a démontré que, sous des conditions d'administration à jeun, le niveau d'absorption d'un comprimé intact était de 40 % supérieur à celui d'un comprimé dissous, basé sur l'ASC<sub>0-t</sub>. D'autre part, le niveau d'absorption de comprimés intacts était approximativement 43% plus élevé avec des aliments que lorsque le patient était à jeun, basé sur l'ASC<sub>0-t</sub>.

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

Une analyse de la pharmacocinétique de la saproptérine dans une population de patients âgés de 1 mois à 49 ans a montré que le poids corporel est l'unique covariable affectant considérablement la clairance ou le volume de distribution, ce qui soutient une posologie basée sur le poids corporel (voir Tableau 8). La pharmacocinétique chez les patients de < 1 mois et de > 49 ans n'a pas été étudiée.

**Tableau 8 : Clairance plasmatique apparente en fonction de l'âge**

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

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

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

### Distribution

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

### Métabolisme

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

### Excrétion

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

## ***Populations particulières et états pathologiques***

### **Pédiatrie (< 16 ans) :**

Des patients pédiatriques atteints de PCU, âgés de 1 mois à 16 ans, ont été traités par Kuvan dans le cadre d'études cliniques [voir ESSAIS CLINIQUES]. L'innocuité et l'efficacité de Kuvan n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 1 mois.

Les enfants de moins de 7 ans et les nourrissons de moins de 1 an traités par Kuvan courent un risque accru de présenter une faible concentration de Phe par rapport aux enfants plus âgés. Une surveillance fréquente de la concentration sanguine de Phe est recommandée chez la population pédiatrique afin d'assurer un contrôle adéquat. Voir Hypophénylalaninémie.

### **Gériatrie (65 ans et plus) :**

Les études cliniques de Kuvan chez des patients atteints de PCU n'ont inclus aucun patient âgé de 65 ans et plus. On ignore si ces patients répondent différemment au Kuvan des patients plus jeunes. Procéder avec précaution lors d'une prescription à des patients gériatriques.

### **Sexe**

La pharmacocinétique de Kuvan n'a pas été modifiée par le sexe.

### **Race**

La pharmacocinétique de Kuvan n'a pas été modifiée par la race.

### **Insuffisance hépatique**

Aucun patient atteint d'insuffisance hépatique n'a été évalué dans le cadre d'essais cliniques avec Kuvan. Surveiller les tests de la fonction hépatique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique recevant du Kuvan, puisque des lésions hépatiques ont été associées au déficit du métabolisme de la Phe (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Insuffisance rénale**

Aucun patient atteint d'insuffisance rénale n'a été évalué dans le cadre d'essais cliniques. Surveiller attentivement les patients atteints d'insuffisance rénale lors de l'administration de Kuvan (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Polymorphisme génétique**

L'influence des polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique de Kuvan n'a pas été étudiée.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

### **Comprimés :**

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

**Poudre pour solution orale :**

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

**FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT****Comprimés :**

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

Chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : acide ascorbique (USP), crospovidone (NF), D-mannitol (USP), phosphate dicalcique (USP), riboflavine (USP) et stéarylfumarate de sodium (NF).

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

**Poudre pour solution orale :**

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

Chaque sachet à dose unique contient les ingrédients inactifs suivants : acide ascorbique (USP), D-mannitol (USP), citrate de potassium (USP) et sucralose (NF).

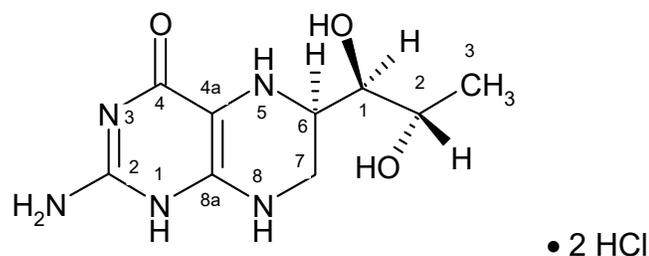
La poudre pour solution orale de Kuvan est présentée en sachets individuels de polyéthylène stratifié de polyéthylène téréphtalate et aluminium, thermosoudés sur les quatre côtés. Une encoche interne est entaillée dans le coin du sachet pour faciliter l'ouverture du sachet. Chaque boîte contient 30 sachets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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

|  |   |
|--|---|
| Nom propre/dénomination commune :          | dichlorhydrate de saproptérine  |
| Nom chimique :                             | dichlorhydrate de (6R)-2-amino-6-[(1R,2S)-1,2-dihydroxypropyl]-5,6,7,8-tétrahydro-4(1H)-ptéridinone |
| Formule moléculaire et masse moléculaire : | $C_9H_{15}N_5O_3 \cdot 2HCl$<br>314.17  |
| Formule développée :                       |   |



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

## ESSAIS CLINIQUES

### Aspects démographiques de l'étude sur la PCU et organisation de l'essai

**Tableau 9 : Résumé des données démographiques sur les patients et organisation de l'essai dans les études contrôlées sur la PCU**

| <b>Numéro de l'étude</b> | <b>Organisation de l'essai</b>  | <b>Posologie, voie d'administration et durée</b>                            | <b>Sujets d'étude (n=nombre)</b>                          | <b>Âge moyen (tranche)</b> | <b>Sexe</b> |
|--------------------------|---|---|---|----------------------------|-------------|
| PKU-003                  | Multicentrique, international, randomisé, mené à double insu contre placebo | Kuvan 10 mg/kg ou placebo, voie orale, une fois par jour pendant 6 semaines | Patients PCU (n = 88)<br>41 sous Kuvan<br>47 sous placebo | 20 ans (de 8 à 49 ans)     | 51 H/37 F   |
| PKU-006                  | Multicentrique, randomisé, mené à double insu contre placebo                | Kuvan 20 mg/kg ou placebo, voie orale, une fois par jour pendant 6 semaines | Patients PCU (n = 45)<br>33 sous Kuvan<br>12 sous placebo | 8 ans (de 4 à 12 ans)      | 26 H/19 F   |

**Tableau 10 : Résumé des données démographiques sur les patients et organisation de l'essai dans les études ouvertes sur la PCU**

| Numéro de l'étude | Organisation de l'essai                                | Posologie, voie d'administration et durée  | Sujets d'étude (n=nombre)          | Âge moyen (tranche)       | Sexe        |
|-------------------|--|--|------------------------------------|---------------------------|-------------|
| PKU-001           | Multicentrique, ouvert                                 | Kuvan 10 mg/kg, voie orale, une fois par jour pendant 8 jours  | Patients PCU (n = 489)             | 22 ans (de 8 à 48 ans)    | 235 H/254 F |
| PKU-004           | Multicentrique, ouvert                                 | Kuvan 5, 10 ou 20 mg/kg, voie orale, une fois par jour pendant 22 semaines   | Patients PCU (n = 80)              | 20 ans (de 8 à 49 ans)    | 47 H/33 F   |
| PKU-008           | Étude de prolongation ouverte multicentrique           | Kuvan à une dose de 5 à 20 mg/kg (commençant à la dernière dose prescrite de PKU-004 et à 20 mg/kg de PKU-006), oral, une fois par jour pendant 3 ans, ou jusqu'à la commercialisation de Kuvan. | Patients atteints de PCU (n = 111) | 16 ans (4 à 50 ans)       | 67 M/44 F   |
| SPARK             | Étude ouverte, contrôlée, randomisée et multicentrique | Kuvan 10 mg/kg/jour à 20 mg/kg/jour par voie orale pendant 26 semaines   | Patients atteints de PCU (n = 56)  | 21 mois (2 mois à 3 ans)  | 30 M/26 F   |
| PKU-015           | Étude multicentrique, ouverte et non contrôlée         | Kuvan 20 mg/kg par voie orale une fois par jour pendant 6 mois.  | Patients atteints de PCU (n = 65)  | 3,11 ans (1 mois à 6 ans) | 25 M/40 F   |

### Résultats d'étude dans les études contrôlées et ouvertes sur la PCU

L'efficacité et l'innocuité de Kuvan ont été évaluées lors de 6 études cliniques chez des patients atteints de PCU.

L'étude PKU-001 était un essai clinique multicentrique ouvert et non contrôlé, incluant 489 patients atteints de PCU, âgés de 8 à 48 ans (âge moyen 22 ans), dont les taux sanguins de Phe en base de référence étaient  $\geq 450$   $\mu\text{mol/L}$  et qui ne suivaient pas de diète pauvre en Phe [4]. Tous les patients ont reçu un traitement avec Kuvan à la posologie de 10 mg/kg/jour pendant 8 jours. Dans le cadre de cette étude, la réponse au traitement avec Kuvan a été définie

comme une diminution  $\geq 30\%$  du taux sanguin de Phe par rapport à la base de référence. Le 8<sup>e</sup> jour, 96 patients (20 %) ont été identifiés comme répondant au traitement.

L'étude PKU-003 était une étude multicentrique, menée à double insu contre placebo chez 88 patients atteints de PCU, ayant répondu à Kuvan dans l'étude PCU-001 [5]. Après une fenêtre thérapeutique suite à l'étude PKU-001, les patients ont été randomisés à égalité pour prendre soit 10 mg/kg/jour de Kuvan (n=41) soit un placebo (n=47) pendant 6 semaines. L'efficacité a été évaluée par le changement moyen du taux sanguin de Phe entre la base de référence et la 6<sup>e</sup> semaine pour le groupe traité avec Kuvan par rapport au changement moyen dans le groupe sous placebo.

Les résultats montraient qu'en base de référence, le taux sanguin moyen ( $\pm$ é.t.) de la Phe était de 843 ( $\pm$ 300)  $\mu$ mol/L dans le groupe sous Kuvan et de 888 ( $\pm$ 323)  $\mu$ mol/L dans le groupe sous placebo. À la 6<sup>e</sup> semaine, le groupe sous Kuvan présentait un taux sanguin moyen ( $\pm$ é.t.) de Phe de 607 ( $\pm$ 377)  $\mu$ mol/L et le groupe sous placebo présentait un taux sanguin moyen de Phe de 891 ( $\pm$ 348)  $\mu$ mol/L. À la 6<sup>e</sup> semaine, les groupes traités avec Kuvan et avec un placebo présentaient un changement moyen du taux sanguin de Phe de -239 and 6  $\mu$ mol/L, respectivement (pourcentage du changement moyen de -29 % ( $\pm$ 32) et 3 % ( $\pm$ 33), respectivement). La différence entre les groupes était statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) (Tableau 11).

**Tableau 11 : Résultats du taux sanguin de Phe dans l'étude PKU-003**

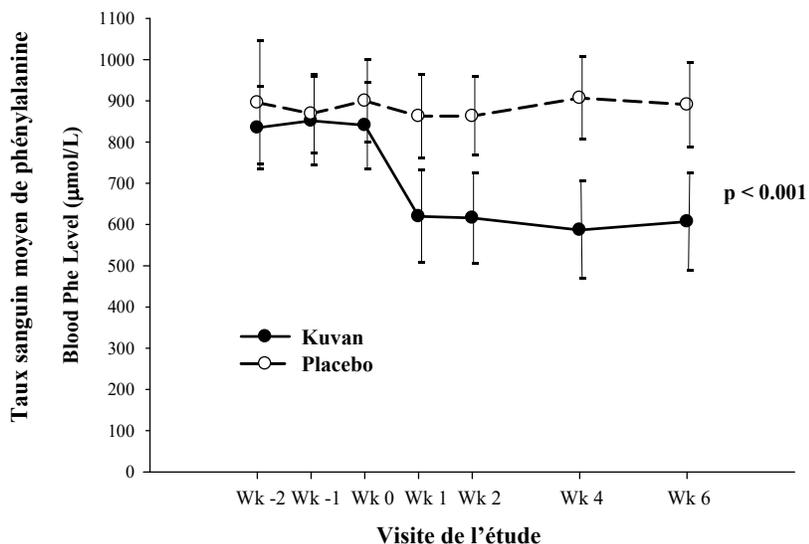
|   | <b>Kuvan (n=41)</b> | <b>Placebo (n=47)</b> |
|---|---------------------|-----------------------|
| <b>Taux sanguin de Phe<sup>1</sup> (<math>\mu</math>mol/L)</b>  |                     |                       |
| Moyenne ( $\pm$ é.t.)   | 843 ( $\pm$ 300)    | 888 ( $\pm$ 323)      |
| Percentiles (25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> )  | 620, 990            | 618, 1141             |
| <b>Taux sanguin de Phe 6<sup>e</sup> semaine (<math>\mu</math>mol/L)</b>  |                     |                       |
| Moyenne ( $\pm$ é.t.)   | 607 ( $\pm$ 377)    | 891 ( $\pm$ 348)      |
| Percentiles (25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> )  | 307, 812            | 619, 1143             |
| <b>Changement moyen du taux sanguin de Phe entre la base de référence et la 6<sup>e</sup> semaine (<math>\mu</math>mol/L)</b> |                     |                       |
| Moyenne ajustée ( $\pm$ ES) <sup>2</sup>  | -239 ( $\pm$ 38)    | 6 ( $\pm$ 36)         |
| Percentiles (25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> )  | -397, -92           | -96, 93               |
| <b>Pourcentage du changement moyen du taux sanguin de Phe entre la base de référence et la 6<sup>e</sup> semaine</b>          |                     |                       |
| Moyenne ( $\pm$ é.t.)   | - 29 ( $\pm$ 32)    | 3 ( $\pm$ 33)         |
| Percentiles (25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> )  | -61, -11            | -13, 12               |

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

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

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

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



<sup>1</sup>Les barres d'erreur indiquent un intervalle de confiance à 95 %.  
Remarque : les patients ont débuté le traitement avec Kuvan ou le placebo à la semaine 0.

L'étude PKU-004 était une étude d'extension ouverte et multicentrique en deux parties, menée chez 80 patients souffrant de PCU qui avaient répondu au traitement avec Kuvan dans l'étude PKU-001 et avaient participé à l'étude PKU-003 jusqu'à son terme. Au cours de la 1<sup>e</sup> partie, les patients ont été soumis à une titration forcée de la dose pendant 6 semaines avec 3 cycles consécutifs de 2 semaines avec Kuvan à raison de 5, puis 20, puis 10 mg/kg/jour [6]. Le taux sanguin de Phe a été surveillé après 2 semaines de traitement à chaque posologie. À la base de référence, le taux sanguin moyen ( $\pm$ é.t.) de Phe était de 844 ( $\pm$ 398)  $\mu$ mol/L. Les résultats au terme du traitement avec 5, 10 et 20 mg/kg/jour sont présentés dans le Tableau 12.

**Tableau 12 : Résultats du taux sanguin de Phe après titration forcée de la dose dans l'étude PKU-004**

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

Dans la 2<sup>e</sup> partie, les patients ont été assignés à une dose fixe de Kuvan pendant 12 semaines en fonction de leur réponse aux 3 doses reçues dans la 1<sup>re</sup> partie. Sur les 80 patients de la 2<sup>e</sup> partie, 6 (8 %) patients ont reçu 5 mg/kg/jour, 37 (46 %) patients ont reçu 10 mg/kg/jour et 37 (46 %) patients ont reçu 20 mg/kg/jour. Les changements moyens ( $\pm$ é.t.) des taux sanguins de Phe entre

la base de référence et la 22<sup>e</sup> semaine étaient de -172 ( ± 391) µmol/L, -176 ( ± 259) µmol/L et -209 ( ± 437) µmol/L, respectivement.

L'étude PKU-006 était une étude multicentrique menée chez 90 enfants atteints de PCU, âgés de 4 à 12 ans, qui suivaient une diète pauvre en Phe et avaient présenté des taux sanguins de Phe ≤ 480 µmol/L lors de la sélection. Tous les patients ont été traités en ouvert avec Kuvan à une posologie de 20 mg/kg/jour pendant 8 jours au cours de la 1<sup>e</sup> partie de l'étude. La réponse à Kuvan a été définie comme une diminution ≥ 30 % du taux sanguin de Phe entre la base de référence et le 8<sup>e</sup> jour et un taux sanguin de Phe ≤ 300 µmol/L. Le 8<sup>e</sup> jour, 50 patients (56 %) ont été considérés comme répondant à Kuvan [7]. Dans la 2<sup>e</sup> partie de l'étude, 45 de ces enfants atteints de PCU, qui avaient répondu à Kuvan dans la 1<sup>re</sup> partie de l'étude, ont ensuite été randomisés selon un rapport de 3:1 pour recevoir un traitement avec le dichlorhydrate de saproptérine à raison de 20 mg/kg/jour (n=33) ou un placebo (n=12) pendant dix semaines. Au bout de 3 semaines de traitement, les taux sanguins de phénylalanine avaient significativement diminué dans le groupe sous Kuvan, avec une diminution moyenne ± é.t. par rapport à la base de référence de 148 ± 134,2 µmol/L (p<0,001).

PKU-008 était une étude de prolongation ouverte multicentrique comprenant 111 patients atteints de PCU qui avaient préalablement participé à l'étude PKU-004 ou PKU-006. Pour cette étude, les doses variaient de 5 à 20 mg/kg. La durée moyenne ± ET de l'exposition à la saproptérine pour la population entière de l'étude était de 659 ± 221 jours (maximum 953) et 799 ± 237 jours (maximum 1151) y compris la durée des études PKU-004 et PKU-006 précédentes, respectivement. Aucun nouveau signal d'alarme n'a été détecté au cours de cette étude de prolongation.

### Population pédiatrique

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de la population étudiée du Kuvan chez des enfants de 1 mois à < 6 ans ont été étudiées dans le cadre de deux études ouvertes.

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

Il était prévu que tous les patients maintiendraient une concentration sanguine de phénylalanine dans une gamme entre ≥120 et <360 µmol/L par un apport alimentaire contrôlé durant la période d'étude de 26 semaines. Si après environ 4 semaines la tolérance d'un patient à la phénylalanine n'avait pas augmenté de >20 % par rapport au début de l'étude, la dose de Kuvan était alors augmentée en une seule étape à 20 mg/kg/jour. La période de prolongation de l'étude de 3 ans est en cours.

Au cours de l'étude SPARK, à la fin de la période d'étude de 26 semaines, 25 des 27 sujets du groupe traité par Kuvan se sont vus prescrire une dose de 10 mg/kg/jour et 2 sujets, 20 mg/kg/jour. Les résultats de cette étude démontrent qu'une dose quotidienne de 10 mg/kg/jour ou de 20 mg/kg/jour de Kuvan plus un régime à teneur réduite en Phe ont entraîné des améliorations statistiquement significatives dans la tolérance à la Phe alimentaire par rapport à une restriction de Phe alimentaire à elle seule, tout en maintenant une concentration sanguine de Phe dans la gamme cible ( $\geq 120$  à  $< 360$   $\mu\text{mol/L}$ ). La tolérance moyenne ajustée à la Phe alimentaire dans le groupe traité par Kuvan et suivant un régime à teneur réduite en Phe a été de 80,6 mg/kg/jour et était significativement plus élevée statistiquement ( $p < 0,001$ ) que la tolérance moyenne ajustée à la Phe alimentaire dans le groupe suivant uniquement un régime à teneur réduite en Phe (50,1 mg/kg/jour).

Le PKU-015 est un essai multicentrique, ouvert, à un groupe mené sur des patients pédiatriques atteints de PCU, âgés de 1 mois à 6 ans, et présentant un taux de Phe supérieur ou égal à 360  $\mu\text{mol/L}$  à la visite de sélection. La partie 1 de l'étude (4 semaines,  $n = 95$ ) visait à déterminer si les sujets répondaient au Kuvan oral à une dose de 20 mg/kg/jour (diminution moyenne de 30 % de la concentration sanguine de Phe au cours des 4 premières semaines). Au cours de la partie 1, la dose de Kuvan et l'apport alimentaire en Phe devaient demeurer constants bien que si la concentration sanguine de Phe chutait en dessous de 120  $\mu\text{mol/L}$ , un supplément de Phe pouvait alors être ajouté pour éviter des fluctuations instables de la concentration sanguine de Phe. Au cours de la partie 1, 63 des 95 sujets (66,3 %) répondaient au Kuvan comme décrit ci-dessus. Les sujets répondant au Kuvan au cours de la partie 1 et conformes aux critères sur les mesures cognitives adaptées à l'âge pouvaient participer à la partie 2 de l'étude. La partie 2 est une phase continue de 7 ans visant à évaluer la fonction neurocognitive et l'innocuité à long terme.

Au cours de l'essai PKU-015, une sous-étude de 6 mois, incluant seulement ceux répondant au Kuvan et conformes aux critères sur les mesures cognitives adaptées à l'âge, a été menée parallèlement avec la partie 1 et la partie 2, dans le but d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité. La sous-étude de 6 mois a comporté 57 sujets répondant au Kuvan selon le protocole plus 8 autres sujets qui ont été considérés comme des sujets répondants bien qu'ils ne respectaient pas strictement les critères d'admissibilité ( $n = 65$ ). Au cours de cette phase, la dose de Kuvan pouvait être réduite si le sujet ne tolérait pas 20 mg/kg/jour. En outre, si la concentration sanguine de Phe dépassait 240  $\mu\text{mol/L}$ , l'apport en Phe pouvait être graduellement diminué. Au cours de la sous-étude de 6 mois, l'efficacité de Kuvan seul sur la diminution de la concentration sanguine de Phe n'a pas pu être déterminée en raison de changements concomitants de l'apport alimentaire en Phe. Voir la section EFFETS INDÉSIRABLES pour les résultats concernant l'innocuité.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La 6R-BH4 (tétrahydrobioptérine) est la ptéridine naturelle, 6R-L-érythro-5,6,7,8 tétrahydrobioptérine (6R-THBP) qui est uniquement active sur le plan biochimique sous la forme de l'énantiomère R.

La 6R-BH4 est un cofacteur endogène pour une diversité d'enzymes, y compris la phénylalanine-4 hydroxylase (PAH). La BH4 active le fonctionnement de l'enzyme PAH mutée, en favorisant l'oxydation de la phénylalanine (Phe) en tyrosine, ce qui permet de diminuer les taux sanguins de Phe.

Le dichlorhydrate de saproptérine est une formulation de synthèse de la 6R-BH4, développée pour le traitement par voie orale de la HPA chez les patients atteints de PCU. Comme la BH4 naturelle, les formulations de saproptérine se sont avérées capables d'activer la PAH endogène et de restaurer en partie le métabolisme oxydatif de la Phe, en ayant pour conséquence la diminution du taux sanguin de Phe chez les patients atteints de PCU [2],[8].

### **Pharmacocinétique non clinique**

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

### **Pharmacodynamique clinique**

Chez les patients atteints de PCU qui répondent au traitement par la BH4, le taux sanguin de Phe diminue moins de 24 heures après une seule administration de dichlorhydrate de saproptérine, bien que l'effet maximal sur le taux de Phe puisse nécessiter un mois ou davantage, en fonction du patient [2]. Une seule dose quotidienne de Kuvan est adéquate pour stabiliser le taux de Phe sur une période de 24 heures. Douze patients répondant à la BH4 ont vu leur taux sanguin de Phe diminuer pour atteindre une plage comprise entre 516 et 986  $\mu\text{mol/L}$  (moyenne :  $747 \pm 152,6 \mu\text{mol/L}$ ) et leur taux sanguin de Phe est resté stable pendant une période de 24 heures suite à la prise d'une dose matinale quotidienne de 10 mg/kg/jour. Le taux sanguin de Phe est resté stable pendant une période d'observation de 24 heures. Aucune augmentation significative du taux sanguin de Phe n'a été observée suite à la prise d'aliments durant toute la période de 24 heures.

### **Pharmacocinétique clinique**

Des études menées chez des volontaires sains ont montré une absorption comparable du dichlorhydrate de saproptérine lorsque les comprimés sont dissous dans de l'eau ou du jus d'orange et sont pris en condition de jeûne. L'administration d'un comprimé intact en conditions de jeûne a entraîné une augmentation moyenne de 20 % de  $C_{\text{max}}$  et de la SSC par rapport aux comprimés dissous. L'administration d'un comprimé dissous ou intact après un repas riche en graisses et très calorique a entraîné une augmentation de  $C_{\text{max}}$  et de la SSC comprise entre environ 30 % (SSC avec comprimé intact) et 80 % (SSC avec comprimé dissous dans l'eau). Il existait cependant une importante variabilité entre les valeurs de  $C_{\text{max}}$  et de la SSC individuelles chez les sujets, selon le mode d'administration et les prises alimentaires. La demi-vie d'élimination moyenne chez les patients atteints de PCU a été d'environ 6,7 heures (variant entre

3,9 et 17 h), ce qui était comparable aux valeurs observées chez les sujets en bonne santé (variant entre 3,0 et 5,3 h). Il existe peu de preuves suggérant une accumulation médicamenteuse à la dose quotidienne la plus élevée (20 mg/kg).

## TOXICOLOGIE

### **Carcinogénèse, mutagenèse, baisse de la fertilité et effets sur le développement**

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

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

Le dichlorhydrate de saproptérine s'est avéré n'avoir aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles à des doses orales maximales de 400 mg/kg/jour (environ 3 fois la dose clinique chez l'homme de 20 mg/kg/jour, rapportée à la surface corporelle).

Des études sur le développement du système reproducteur ont été menées chez le rat et le lapin avec une dose maximale de 400 mg/kg/jour et 600 mg/kg/jour, respectivement (environ 3 fois pour le rat et 10 fois pour le lapin la dose clinique chez l'homme de 20 mg/kg/jour, rapportée à la surface corporelle). Aucun signe d'effet tératogène n'a été observé chez chacune des espèces. Chez les lapins, une augmentation non statistiquement significative de l'incidence de l'holoprosencéphalie a été observée à une dose de 600 mg/kg/jour. La migration placentaire du dichlorhydrate de saproptérine vers les fœtus n'a pas été observée chez les rats recevant une dose orale de 10 mg/kg/jour pendant la grossesse.

## RÉFÉRENCES

1. Phenylketonuria (PKU): Screening and Management. NIH Consensus Statement, 2000 Oct 16-18; 17 (3): 1-33.
2. Muntau A, Roschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffman B, Sommerhoff C, Roscher A. N Engl J Med. 2002; 347[26]: 2122-2132
3. Feillet F, Clarke L, Meli C, Lipson M, Morris AA, Harmatz P, et al. Pharmacokinetics of Sapropterin in Patients with Phenylketonuria. Clin Pharmacokinet. 2008; 47 (12): 817-25.
4. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin); a phase II, multicentre, open-label, screening study. J Inher Metab Dis. 2007 Oct; 30: 700-7.
5. Levy H, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria; a phase III randomised placebo-controlled study. Lancet. 2007; 370: 504-10.
6. Lee P, Treacy EP, Crombez E, Wasserstein M, Waber L, Wolff J, et al. Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. Am J Med Genet A. 2008 Nov 15; 146A: 2851-9.
7. Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MM, Gruskin DJ, Dorenbaum A, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Pediatr. 2009 May; 154: 700-7.
8. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. J Pediatr. 1999; 135: 375-8.
9. Scriver C, Kaufman S. Hyperphenylalanemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In: Valle, D, editor. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill, 2001: 1667-1724.

**LIRE CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET  
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT  
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

**KUVAN®  
Comprimés de dichlorhydrate de saproptérine**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Kuvan et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout sur ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Kuvan.

**Pourquoi Kuvan est-il utilisé?**

Kuvan est utilisé en association avec un régime alimentaire pauvre en phénylalanine (Phe). Il agit en diminuant la concentration sanguine de Phe chez les patients présentant une concentration sanguine élevée de Phe en raison d'un type de phénylcétonurie (PCU).

Dans les cas de PCU, une enzyme appelée phénylalanine hydroxylase (PAH) ne fonctionne pas ou est absente du corps. Normalement, la PAH aide à dégrader la Phe d'origine alimentaire. Une PAH qui ne fonctionne pas de manière appropriée ou qui est absente peut entraîner une augmentation des taux de Phe dans le sang de la plupart des patients. L'élévation des taux sanguins de Phe est toxique pour le cerveau.

**Comment Kuvan agit-il?**

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

Il n'est pas possible de savoir si Kuvan aura un effet sur votre organisme avant que vous ne commenciez le traitement.

**Quels sont les ingrédients de Kuvan?**

Ingrédients médicinaux : dichlorhydrate de saproptérine

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

**Kuvan est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Comprimés de 100 mg.

**Ne prenez pas Kuvan si :**

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

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

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

**Autres mises en garde à connaître :**

Kuvan doit être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement de la PCU. Votre docteur et/ou professionnel de la santé mesurera régulièrement votre taux sanguin de Phe et vous conseillera en matière de régime alimentaire pour s'assurer que votre taux sanguin de Phe demeure dans la gamme désirée. Les patients atteints de PCU traités par Kuvan doivent aussi maintenir un régime alimentaire pauvre en Phe. Leur apport total en protéines sera aussi surveillé en raison des dommages cérébraux graves pouvant être causés par une concentration sanguine élevée de Phe en combinaison avec la PCU.

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

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

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

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments ; vitamines ; minéraux ; suppléments naturels ; produits alternatifs ; etc.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Kuvan :**

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

**Comment prendre Kuvan :**

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

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

**Préparation de la dose de Kuvan :**

Adultes et enfants qui pèsent plus de 10 kg :

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

Pour les enfants pesant de 10 kg à 20 kg, il existe une autre façon d'administrer la dose de Kuvan. Cette option est décrite dans la prochaine section.

Enfants d'un mois de vie ou plus, qui pèsent 20 kg ou moins :

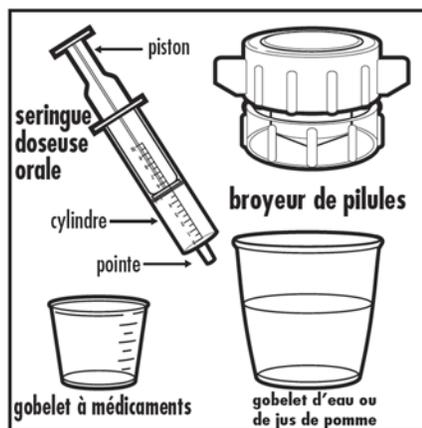
- Écrasez le ou les comprimés de Kuvan et dissolvez-les dans de l'eau ou du jus de pomme.
- Vous devrez administrer une partie ou l'ensemble du mélange (de comprimés écrasés et d'eau ou de jus de pomme) à votre enfant par la bouche à l'aide d'une seringue doseuse orale.
- Votre médecin vous spécifiera :
  - Le nombre de comprimés de Kuvan requis pour une dose
  - La quantité d'eau ou de jus de pommes requise pour mélanger une dose de Kuvan
  - La quantité de mélange à donner à votre enfant
- Donnez à votre enfant la quantité exacte de mélange indiquée par votre médecin
- Pour préparer la dose de votre enfant, vous aurez besoin des fournitures suivantes :
  - Le nombre de comprimés de Kuvan requis pour une dose
  - Une petite tasse d'eau ou de jus de pommes
  - Un gobelet de médicament avec des traits à 20, 40, 60 et 80 mL
  - Une petite cuillère ou un ustensile propre pour mélanger
  - Une seringue doseuse orale avec des traits à chaque millilitre
    - Vous aurez besoin d'une seringue de 10 mL pour administrer des volumes de 10 mL ou moins.
    - Vous aurez besoin d'une seringue de 20 mL pour administrer des volumes supérieurs à 10 mL.
  - Un broyeur de pilules

Demandez à votre pharmacien où vous pouvez vous procurer les fournitures que vous ne possédez pas.

Préparation et administration d'une dose de Kuvan à un enfant d'au moins un mois de vie, qui pèse 20 kg ou moins :

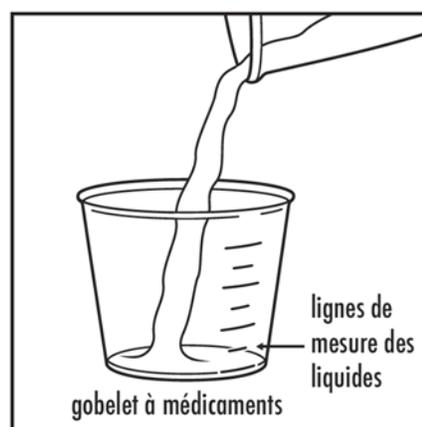
**Étape 1 :** Trouvez une surface de travail plane et propre.

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



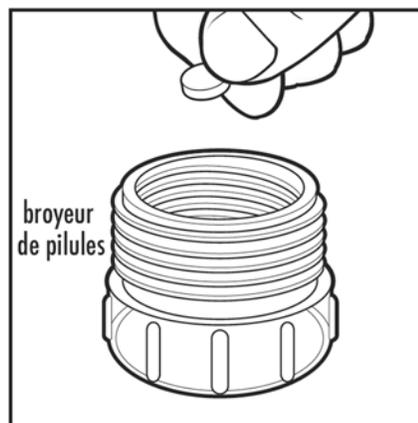
**Figure A**

**Étape 3 :** Transvasez la quantité appropriée (20, 40, 60 ou 80 mL) d'eau ou de jus de pommes de la petite tasse vers le gobelet de médicament, en suivant les directives de votre médecin. Assurez-vous que la quantité de liquide correspond à la quantité indiquée par votre médecin (voir Figure B).



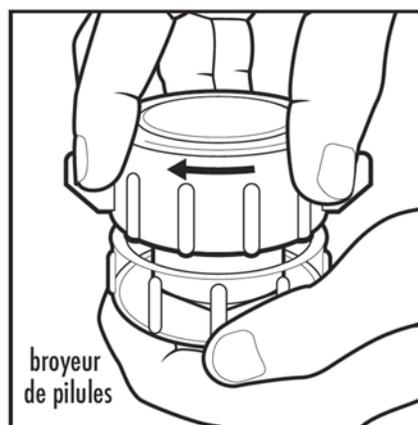
**Figure B**

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



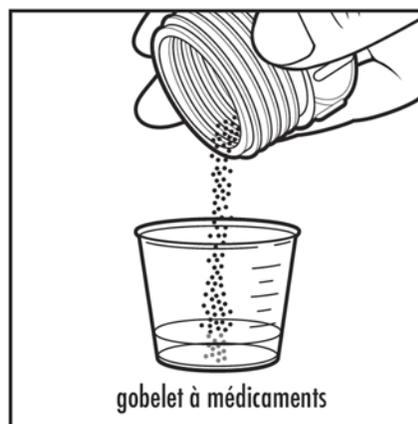
**Figure C**

et



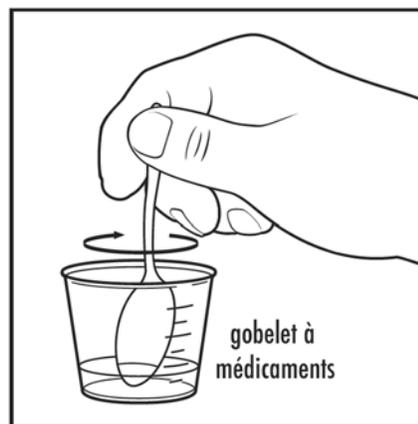
**Figure D**

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



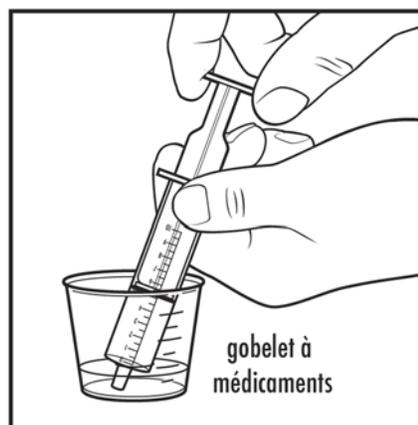
**Figure E**

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



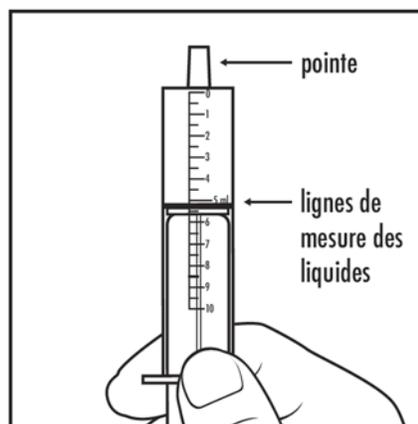
**Figure F**

**Étape 7 :** Placez l'extrémité de la seringue doseuse orale dans le liquide se trouvant dans le gobelet de médicament. Tirez sur le piston pour aspirer la quantité exacte de mélange indiquée par votre médecin (voir Figure G).



**Figure G**

**Étape 8 :** Retirez la seringue doseuse orale du gobelet de médicament. Retournez doucement la seringue doseuse orale afin que le bout pointe vers le haut. Assurez-vous que la quantité de médicament se trouvant dans la seringue doseuse orale correspond à la quantité de mélange prescrite par votre médecin (voir Figure H).



**Figure H**

**Étape 9 :** Placez l'extrémité de la seringue doseuse orale dans la bouche de votre enfant. Orientez l'extrémité de la seringue doseuse orale vers la paroi interne de l'une des joues (voir Figure I).

Pressez lentement le piston afin de faire sortir une petite quantité à la fois, jusqu'à ce que tout le mélange de la seringue doseuse orale ait été administré.

Donnez la dose à votre enfant dans les 15 minutes suivant le mélange. Si vous êtes incapable de donner la dose entière dans les 15 minutes qui suivent le mélange, jetez le reste du médicament inutilisé. Vous devrez mélanger une nouvelle dose.



**Figure I**

**Étape 10 :** Jetez le reste du mélange aux ordures. Retirez le piston du cylindre de la seringue doseuse orale. Lavez la seringue doseuse orale et le gobelet de médicament avec de l'eau tiède et laissez sécher à l'air libre. Lorsque la seringue doseuse orale est sèche, remplacez le piston dans son cylindre. Conservez la seringue doseuse orale et le gobelet de médicament pour la prochaine utilisation.

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

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

#### **Dose habituelle :**

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

**Surdosage :**

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

Si vous croyez avoir pris trop de Kuvan, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

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

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

Cette liste ne présente pas tous les effets secondaires observés avec Kuvan. Si vous développez d'autres effets secondaires pendant votre traitement avec Kuvan, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Écoulement nasal et congestion
- Infection des voies aériennes supérieures (comme un rhume)
- Toux
- Mal de gorge
- Ulcères buccaux
- Douleur à l'estomac ou au ventre
- Vomissements
- Nausées
- Diarrhée
- Mal de tête
- Vision floue
- Colère
- Énurésie nocturne
- Difficulté à parler
- Changements de couleur des cheveux

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

| <b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b> |   |  |                   |   |
|--|---|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet                                     |   | Communiquez avec votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|  |   | Si l'effet est sévère uniquement                 | Dans tous les cas |   |
| <b>PEU FRÉQUENT</b>                                  | <b>Œdème (enflure) :</b><br>accumulation de liquide sous la peau des membres inférieurs   | √  |                   |   |
|  | <b>Urticaire :</b> éruption cutanée boursouflée avec des démangeaisons  | √  |                   |   |
|  | <b>Réactions allergiques graves :</b><br>respiration forte et sifflante, difficulté à respirer, toux, se sentir étourdi ou s'évanouir, devenir rouge, nausées et éruptions cutanées |  |                   | √   |
|  | <b>Troubles œsophagiens :</b><br>douleur à l'œsophage   | √  |                   |   |
|  | <b>Pâleur cutanée</b>   | √  |                   |   |
|  | <b>Haut-le-cœur</b>   | √  |                   |   |
|  | <b>Essoufflement</b>  | √  |                   |   |
|  | <b>Gonflement de la paupière</b>  | √  |                   |   |
|  | <b>Gorge serrée</b>   |  |                   | √   |
| <b>RARE</b>  | <b>Gastrite (inflammation de la paroi de l'estomac) :</b><br>sensations de brûlure ou des douleurs à la partie supérieure de l'abdomen ou à l'estomac                               |  | √                 |   |

|                           |  |  |   |  |
|---------------------------|--|--|---|--|
| FRÉQUENCE<br>INDÉTERMINÉE | <b>Œsophagite<br/>(inflammation de<br/>la paroi de<br/>l'œsophage) :</b><br>sensations de<br>brûlure ou des<br>douleurs dans<br>l'œsophage |  | √ |  |
|---------------------------|--|--|---|--|

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

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **Trois façons de les signaler :**

- En ligne sur le site de MedEffect (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/report-declaration/index-fra.php>)
- Téléphoner au numéro sans frais 1 866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1 866-678-6789, ou
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada, Indice de l'adresse 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles au [MedEffect](#).

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

### **Conservation :**

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

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

### **Pour en savoir davantage au sujet de Kuvan :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
  - Lisez la monographie intégrale du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également ces renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant [le site Web de Santé Canada](https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); ou en téléphonant au 1-877-597-6744.
  - Pour toutes questions, ou pour signaler des problèmes, veuillez appeler au 1-877-597-6744.
- Le présent dépliant a été rédigé par BioMarin International Limited

Dernière révision : le 7 août 2019

**LIRE CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET  
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT  
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

**KUVAN®**

**Dichlorhydrate de saproptérine pour solution orale**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Kuvan et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout sur ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Kuvan.

**Pourquoi Kuvan est-il utilisé?**

Kuvan est utilisé en association avec un régime alimentaire pauvre en phénylalanine (Phe). Il agit en diminuant la concentration sanguine de Phe chez les patients présentant une concentration sanguine élevée de Phe en raison d'un type de phénylcétonurie (PCU).

Dans les cas de PCU, une enzyme appelée phénylalanine hydroxylase (PAH) ne fonctionne pas ou est absente du corps. Normalement, la PAH aide à dégrader la Phe d'origine alimentaire. Une PAH qui ne fonctionne pas de manière appropriée ou qui est absente peut entraîner une augmentation des taux de Phe dans le sang de la plupart des patients. L'élévation des taux sanguins de Phe est toxique pour le cerveau.

**Comment Kuvan agit-il?**

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

Il n'est pas possible de savoir si Kuvan aura un effet sur votre organisme avant que vous ne commenciez le traitement.

**Quels sont les ingrédients de Kuvan?**

Ingrédients médicinaux : dichlorhydrate de saproptérine

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

**Kuvan est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Poudre pour solution orale de 100 et de 500 mg.

**Ne prenez pas Kuvan si :**

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

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

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

**Autres mises en garde à connaître :**

Kuvan doit être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement de la PCU. Votre docteur et/ou professionnel de la santé mesurera régulièrement votre taux sanguin de Phe et vous conseillera en matière de régime alimentaire pour s'assurer que votre taux sanguin de Phe demeure dans la gamme désirée. Les patients atteints de PCU traités par Kuvan doivent aussi maintenir un régime alimentaire pauvre en Phe. Leur apport total en protéines sera aussisurveillé en raison des dommages cérébraux graves pouvant être causés par une concentration sanguine élevée de Phe en combinaison avec la PCU.

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

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

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

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments ; vitamines ; minéraux ; suppléments naturels ; produits alternatifs ; etc.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Kuvan :**

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

### **Comment prendre Kuvan :**

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

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

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

La dose de 100 mg de Kuvan est destinée aux enfants qui pèsent 20 kg ou moins.

Les patients (adultes et enfants) qui pèsent plus de 10 kg peuvent utiliser les sachets de 100 mg et/ou de 500 mg.

### **Préparation de la dose de Kuvan :**

Adultes et enfants qui pèsent plus de 10 kg (sachets de Kuvan de 100 mg et/ou de 500 mg) :

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

Pour les enfants pesant de 10 kg à 20 kg, il existe une autre façon d'administrer la dose de Kuvan. Cette option est décrite dans la prochaine section.

Enfants d'un mois de vie ou plus, qui pèsent 20 kg ou moins (sachets de Kuvan de 100 mg seulement) :

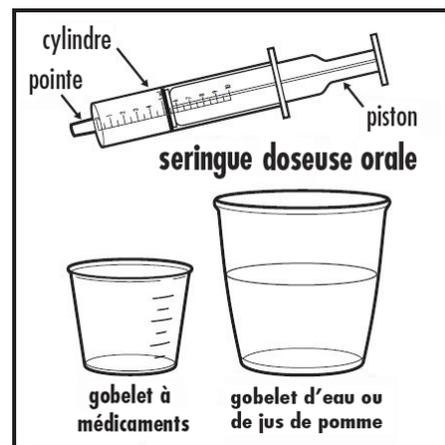
- Administrez la dose à votre enfant en commençant par dissoudre la poudre dans de l'eau ou du jus de pomme.
- Vous devrez administrer une partie ou l'ensemble du mélange (de poudre et d'eau ou de jus de pomme) à votre enfant par la bouche à l'aide d'une seringue doseuse orale.
- Votre médecin vous spécifiera :
  - Le nombre de sachets de Kuvan requis pour une dose
  - La quantité d'eau ou de jus de pommes requise pour mélanger une dose de Kuvan
  - La quantité de mélange à donner à votre enfant
- Donnez à votre enfant la quantité exacte de mélange indiquée par votre médecin. Pour préparer la dose de votre enfant, vous aurez besoin des fournitures suivantes :
  - Le nombre de sachets de Kuvan requis pour une dose
  - Une petite tasse d'eau ou de jus de pommes
  - Un gobelet de médicament avec des traits à 20, 40, 60 et 80 mL
  - Une petite cuillère ou un ustensile propre pour mélanger
  - Une seringue doseuse orale avec des traits à chaque millilitre
    - Vous aurez besoin d'une seringue de 10 mL pour administrer des volumes de 10 mL ou moins.
    - Vous aurez besoin d'une seringue de 20 mL pour administrer des volumes supérieurs à 10 mL.

Demandez à votre pharmacien où vous pouvez vous procurer les fournitures que vous ne possédez pas.

Préparation et administration d'une dose de Kuvan à un enfant d'au moins un mois de vie, qui pèse 20 kg ou moins (sachets de Kuvan de 100 mg seulement) :

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

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



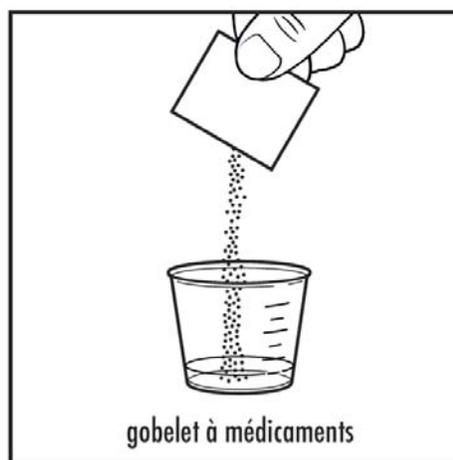
**Figure A**

**Étape 3 :** Transvasez la quantité appropriée (20, 40, 60 ou 80 mL) d'eau ou de jus de pommes de la petite tasse vers le gobelet de médicament, en suivant les directives de votre médecin. Assurez-vous que la quantité de liquide correspond à la quantité indiquée par votre médecin (voir Figure B).



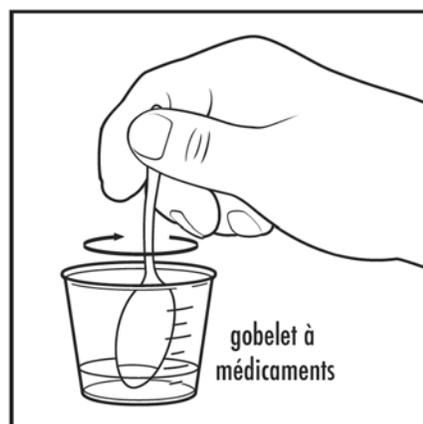
**Figure B**

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



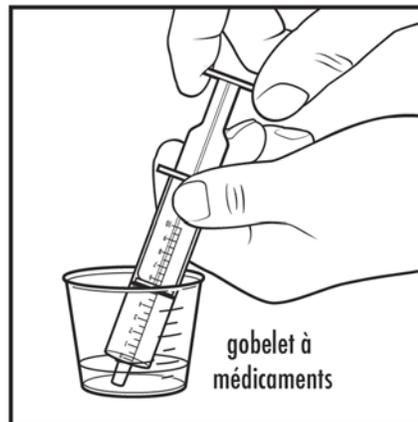
**Figure C**

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



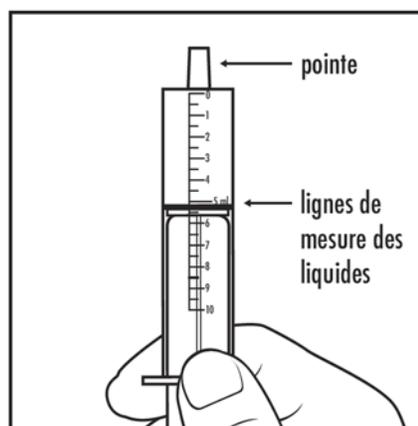
**Figure D**

**Étape 6 :** Placez l'extrémité de la seringue doseuse orale dans le liquide se trouvant dans le gobelet de médicament. Tirez sur le piston pour aspirer la quantité exacte de mélange indiquée par votre médecin (voir Figure E).



**Figure E**

**Étape 7 :** Retirez la seringue doseuse orale du gobelet de médicament. Retournez doucement la seringue doseuse orale afin que le bout pointe vers le haut. Assurez-vous que la quantité de médicament se trouvant dans la seringue doseuse orale correspond à la quantité de mélange prescrite par votre médecin (voir Figure F).



**Figure F**

**Étape 8 :** Placez l'extrémité de la seringue doseuse orale dans la bouche de votre enfant. Orientez l'extrémité de la seringue doseuse orale vers la paroi interne de l'une des joues (voir Figure G).

Pressez lentement le piston afin de faire sortir une petite quantité à la fois, jusqu'à ce que tout le mélange de la seringue doseuse orale ait été administré.

Donnez la dose à votre enfant dans les 15 minutes suivant le mélange. Si vous êtes incapable de donner la dose entière dans les 15 minutes qui suivent le mélange, jetez le reste du médicament inutilisé. Vous devrez mélanger une nouvelle dose.



**Figure G**

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

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

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

#### **Dose habituelle :**

La dose de Kuvan est établie en fonction du poids corporel.

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

#### **Surdosage :**

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

Si vous croyez avoir pris trop de Kuvan, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

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

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

Cette liste ne présente pas tous les effets secondaires observés avec Kuvan. Si vous développez d'autres effets secondaires pendant votre traitement avec Kuvan, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Écoulement nasal et congestion
- Infection des voies aériennes supérieures (comme un rhume)
- Toux
- Mal de gorge
- Ulcères buccaux
- Douleur à l'estomac ou au ventre
- Vomissements
- Nausées
- Diarrhée
- Mal de tête
- Vision floue
- Colère
- Énurésie nocturne
- Difficulté à parler
- Changements de couleur des cheveux

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

| <b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b> |  |  |                   |   |
|--|--|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet                                     |  | Communiquez avec votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|  |  | Si l'effet est sévère uniquement                 | Dans tous les cas |   |
| <b>PEU FRÉQUENT</b>                                  | <b>Cedème (enflure) :</b><br>accumulation de liquide sous la peau des membres inférieurs   | √  |                   |   |
|  | <b>Urticaire :</b><br>éruption cutanée boursouflée avec des démangeaisons  | √  |                   |   |
|  | <b>Réactions allergiques graves :</b> respiration forte et sifflante, difficulté à respirer, toux, se sentir étourdi ou s'évanouir, devenir rouge, nausées et éruptions cutanées |  |                   | √   |
|  | <b>Troubles œsophagiens :</b><br>douleur à l'œsophage  | √  |                   |   |
|  | <b>Pâleur cutanée</b>  | √  |                   |   |
|  | <b>Haut-le-cœur</b>  | √  |                   |   |
|  | <b>Essoufflement</b>   | √  |                   |   |
|  | <b>Gonflement de la paupière</b>   | √  |                   |   |
|  | <b>Gorge serrée</b>  |  |                   | √   |

|                               |  |  |   |  |
|-------------------------------|--|--|---|--|
| <b>RARE</b>                   | <b>Gastrite (inflammation de la paroi de l'estomac)</b> : des sensations de brûlure ou des douleurs à la partie supérieure de l'abdomen ou à l'estomac |  | √ |  |
| <b>FRÉQUENCE INDÉTERMINÉE</b> | <b>Œsophagite (inflammation de la paroi de l'œsophage)</b> : des sensations de brûlure ou des douleurs dans l'œsophage                                 |  | √ |  |

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

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **Trois façons de les signaler :**

- En ligne sur le site de [MedEffect \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html);
- Téléphoner au numéro sans frais 1 866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1 866-678-6789, ou
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada, Indice de l'adresse 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles au [MedEffect](#).

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

### **Conservation :**

- Stockez à 15°C – 30 °C. Protégez de l'humidité.
- Ne laissez pas Kuvan dans des endroits chauds ou humides, comme votre voiture ou votre salle de bain.
- Ne conservez pas Kuvan après la date d'expiration ou si vous n'en avez plus besoin. Si vous jetez des comprimés, assurez-vous qu'ils sont hors de la portée des enfants.

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

### **Pour en savoir davantage au sujet de Kuvan :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également ces renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant [le site Web de Santé Canada \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html); ou en téléphonant au 1-877-597-6744.
- Pour toutes questions, ou pour signaler des problèmes, veuillez appeler au 1-877-597-6744.

Le présent dépliant a été rédigé par BioMarin International Limited

Dernière révision : le 7 août 2019