

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kuvan 100 mg compresse solubili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa solubile

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

Posologia

PKU

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

Carenza di BH4

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

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

Aggiustamento della dose

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

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

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

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

Determinazione della risposta al trattamento

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

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

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

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

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

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

Popolazioni particolari

Anziani

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

Compromissione renale o epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

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

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

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

Pazienti con peso corporeo superiore a 20 kg

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

Bambini con peso corporeo fino a 20 kg

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

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

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

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

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

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

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

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

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

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

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

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

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

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

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

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

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

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Assunzione tramite l'alimentazione

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

Bassi livelli ematici di fenilalanina e tirosina

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

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

Problemi di salute

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

Disturbi convulsivi

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

Interruzione del trattamento

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

Contenuto in sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Elenco tabulato delle reazioni avverse

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

La loro frequenza è definita in base alle seguenti convenzioni:

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

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

Disturbi del sistema immunitario

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: ipofenilalaninemia

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: rinorrea

Comune: dolore laringofaringeo, congestione nasale, tosse

Patologie gastrointestinali

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

Non nota: gastrite, esofagite

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

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

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

Efficacia clinica

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Farmacocinetica di popolazione

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

Interazioni farmacologiche

Studi in vitro

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

In base a uno studio *in vitro*, a dosi terapeutiche sapropterina dicloridrato può inibire la glicoproteina-P (P-gp) e la proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP) nell'intestino. È necessaria una maggiore concentrazione intestinale di Kuvan per inibire la BCRP rispetto alla P-gp, poiché la potenza inibitoria nell'intestino per la BCRP (IC₅₀=267 μM) è inferiore alla P-gp (IC₅₀=158 μM).

Studi in vivo

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Ogni flacone contiene 30, 120 o 240 compresse.

1 flacone per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Smaltimento

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

Manipolazione

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

Per le istruzioni per l'uso vedere paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Data di revisione del testo: {MM/AAAA}

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kuvan 100 mg polvere per soluzione orale

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

Eccipiente(i) con effetti noti

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

Kuvan 500 mg polvere per soluzione orale

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

Eccipiente(i) con effetti noti

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale
Polvere di colore biancastro-giallognolo

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

Posologia

PKU

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

Carenza di BH4

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

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

Aggiustamento della dose

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

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

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

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

Determinazione della risposta al trattamento

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

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

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

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

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

Popolazioni particolari

Anziani

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

Compromissione renale o epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

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

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

Pazienti con peso corporeo superiore a 20 kg

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

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

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

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

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

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

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

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

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

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

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

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

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

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

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

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

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

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

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

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Assunzione tramite l'alimentazione

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

Bassi livelli ematici di fenilalanina e tirosina

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

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

Problemi di salute

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

Disturbi convulsivi

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

Interruzione del trattamento

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

Contenuto di potassio

Kuvan 100 mg polvere per soluzione orale

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

Kuvan 500 mg polvere per soluzione orale

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Elenco tabulato delle reazioni avverse

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

La loro frequenza è definita in base alle seguenti convenzioni:

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

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

Disturbi del sistema immunitario

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: ipofenilalaninemia

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: rinorrea

Comune: dolore laringofaringeo, congestione nasale, tosse

Patologie gastrointestinali

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

Non nota: gastrite, esofagite

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

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

Efficacia clinica

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Farmacocinetica di popolazione

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

Interazioni farmacologiche

Studi in vitro

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

In base a uno studio *in vitro*, a dosi terapeutiche sapropterina dicloridrato può inibire la glicoproteina-P (P-gp) e la proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP) nell'intestino. È necessaria una maggiore concentrazione intestinale di Kuvan per inibire la BCRP rispetto alla P-gp, poiché la potenza inibitoria nell'intestino per la BCRP (IC₅₀=267 μM) è inferiore alla P-gp (IC₅₀=158 μM).

Studi in vivo

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Ogni scatola contiene 30 bustine.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Smaltimento

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

Manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

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

ALLEGATO II

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

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

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

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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