

KUVAN®

dicloridrato de sapropterina

BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

comprimido solúvel

100 mg

Kuvan[®] 100 mg

dicloridrato de sapropterina 100 mg

APRESENTAÇÕES

Frasco contendo 30 comprimidos de 100 mg

Frasco contendo 120 comprimidos de 100 mg

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

dicloridrato de sapropterina - 100 mg (equivalente a 76,8 mg de sapropterina base)

Excipientes: ácido ascórbico, crospovidona, D-manitol, estearil fumarato de sódio, fosfato de cálcio dibásico, riboflavina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Kuvan é indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em pacientes adultos e pediátricos a partir de um mês de idade com fenilcetonúria (PKU), que se mostraram responsivos a este tratamento.

Kuvan também é indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 4 anos de idade com deficiência de tetrahydrobiopterina (BH4), que se mostraram responsivos a este tratamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O programa de desenvolvimento clínico de Fase III para Kuvan incluiu 2 estudos, controlados com placebo em pacientes com PKU. Os resultados destes estudos demonstraram a eficácia de Kuvan na diminuição dos níveis de fenilalanina no sangue e no aumento da tolerância à fenilalanina na dieta alimentar. Em 88 indivíduos com PKU fracamente controlada, que apresentavam níveis plasmáticos elevados de fenilalanina na triagem, a administração de 10 mg/kg/dia de dicloridrato de sapropterina reduziu significativamente os níveis plasmáticos de fenilalanina em comparação com o placebo. Os níveis plasmáticos iniciais de fenilalanina para o grupo de tratamento com Kuvan e para o grupo placebo foram semelhantes, com uma média \pm DP dos níveis plasmáticos iniciais de fenilalanina de $843 \pm 300 \mu\text{mol/L}$ e $888 \pm 323 \mu\text{mol/L}$, respectivamente. A média \pm DP da diminuição a partir da linha de base nos níveis plasmáticos de fenilalanina no final do período de estudo de 6 semanas foi de $236 \pm 257 \mu\text{mol/L}$ para o grupo de tratamento com dicloridrato de sapropterina ($n = 47$) comparativamente com um aumento de $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/L}$ para o grupo placebo ($n = 41$) ($p < 0,001$). Para os pacientes com valores plasmáticos iniciais de fenilalanina $\geq 600 \mu\text{mol/L}$, 41,9% (13/31) dos pacientes tratados com dicloridrato de sapropterina e 13,2% (5/38) dos pacientes tratados com placebo apresentavam valores plasmáticos de fenilalanina $< 600 \mu\text{mol/L}$ no final do período de estudo de 6 semanas ($p = 0,012$).

Em outro estudo de 10 semanas, controlado por placebo, 45 pacientes com PKU com os níveis sanguíneos de fenilalanina controlados por uma dieta estável restritiva em fenilalanina (fenilalanina

no sangue $\leq 480 \mu\text{mol/L}$ aquando do recrutamento) foram aleatorizados na proporção de 3:1 para o grupo em tratamento com dicloridrato de sapropterina a 20 mg/kg/dia ($n = 33$) ou para o grupo placebo ($n = 12$). Após 3 semanas de tratamento com dicloridrato de sapropterina a 20 mg/kg/dia, os níveis plasmáticos de fenilalanina foram significativamente reduzidos; a média \pm DP da diminuição no nível sanguíneo de fenilalanina, a partir da linha de base, neste grupo foi de $149 \pm 134 \mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$).

Após 3 semanas, os indivíduos de ambos os grupos de tratamento com sapropterina e com placebo continuaram com as suas dietas restritivas em fenilalanina e a ingestão de fenilalanina na dieta alimentar foi aumentada ou diminuída utilizando suplementos padrão de fenilalanina com o objetivo de manter os níveis plasmáticos de fenilalanina $< 360 \mu\text{mol/L}$. Foi observada uma diferença significativa na tolerância à fenilalanina ingerida na dieta no grupo de tratamento com sapropterina comparativamente com o grupo placebo. A média \pm DP do aumento da tolerância à fenilalanina ingerida na dieta foi de $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/dia}$ para o grupo tratado com dicloridrato de sapropterina a 20 mg/kg/dia, comparativamente com $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/dia}$ para o grupo placebo ($p = 0,006$). Para o grupo de tratamento com sapropterina, a média \pm DP da tolerância total à fenilalanina ingerida na dieta foi de $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/dia}$ durante o tratamento com dicloridrato de sapropterina a 20 mg/kg/dia em comparação com $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/dia}$ antes do tratamento.

População pediátrica

A segurança, a eficácia e a farmacocinética populacional de dicloridrato de sapropterina foram estudadas em dois estudos em crianças menores de 4 anos com diagnóstico confirmado de fenilcetonúria (PKU).

O estudo SPARK foi um estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado. Cinquenta e seis pacientes pediátricos com PKU com idade entre 2 e 47 meses foram randomizados 1:1 para receber 10 mg kg/dia de dicloridrato de sapropterina, além de uma dieta restrita em fenilalanina ($n = 27$) ou apenas uma dieta restrita em fenilalanina ($n = 29$) durante um período de estudo de 26 semanas.

Pretendeu-se que todos os pacientes mantivessem níveis de fenilalanina dentro de uma faixa de 120-360 $\mu\text{mol/L}$ (definido como ≥ 120 a $< 360 \mu\text{mol/L}$) através da ingestão dietética monitorada durante o período de estudo de 26 semanas. Se, após aproximadamente 4 semanas, a tolerância à fenilalanina do paciente não tivesse aumentado em $> 20\%$ em comparação com o início do estudo, a dose de dicloridrato de sapropterina era aumentada em uma única etapa para 20 mg/kg/dia.

Os resultados do estudo demonstraram que a dosagem diária com 10 ou 20 mg/kg/dia de dicloridrato de sapropterina e a dieta restrita em fenilalanina levou a melhoras estatisticamente significativas na tolerância dietética de fenilalanina em comparação com a restrição dietética de fenilalanina sozinha, mantendo os níveis sanguíneos de fenilalanina dentro da faixa alvo (≥ 120 a $< 360 \mu\text{mol/L}$). Apenas dois pacientes precisaram de uma dose de 20 mg/kg/dia. A tolerância média ajustada da fenilalanina na dieta do grupo que recebeu dicloridrato de sapropterina mais dieta restrita em fenilalanina foi de 80,6 mg/kg/dia, apresentando uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) em comparação com a tolerância média ajustada da fenilalanina na dieta no grupo que só recebeu terapia dietética de fenilalanina (50,1 mg/kg/dia).

O segundo estudo (PKU-015) foi um estudo multicêntrico, aberto, de braço único, em 93 pacientes pediátricos com PKU, com idades entre 1 mês e 6 anos, que apresentavam níveis de fenilalanina maiores ou iguais a 360 $\mu\text{mol/L}$ na triagem. Todos os pacientes foram tratados com 20 mg/kg de Kuvan por dia e mantidos com uma dieta restrita em fenilalanina. Na Semana 4, 65 pacientes (70%)

foram identificados como respondedores. A média (\pm DP) de redução de fenilalanina no sangue aos 6 meses foi de $-93,9 (\pm 209,93) \mu\text{mol/L}$.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

Grupo farmacoterápico: Diversos produtos do trato alimentar e do metabolismo, código ATC: A16AX07

Mecanismo de ação

A hiperfenilalaninemia (HPA) é diagnosticada como uma elevação anormal nos níveis séricos de fenilalanina, sendo geralmente causada por mutações autossômicas recessivas nos genes que codificam a enzima fenilalanina hidroxilase (no caso da fenilcetonúria, PKU) ou as enzimas envolvidas na biossíntese ou regeneração da 6R-tetrahidrobiopterina (6R-BH4) (no caso da deficiência de BH4). A deficiência de BH4 é um grupo de doenças causadas por mutações ou deleções dos genes que codificam uma das cinco enzimas envolvidas na biossíntese ou reciclagem de BH4. Em ambos os casos, a fenilalanina não pode ser transformada de modo eficiente no aminoácido tirosina, causando aumento dos níveis de fenilalanina no sangue.

A sapropterina é uma versão sintética da 6R-BH4 de ocorrência natural, um cofator das hidroxilases para a fenilalanina, tirosina e triptofano.

A justificativa para administração de Kuvan em pacientes que apresentam PKU responsiva a BH4 é potencializar a atividade da fenilalanina hidroxilase defeituosa e assim aumentar ou restaurar o metabolismo oxidante de fenilalanina suficiente para reduzir ou manter os níveis séricos de fenilalanina, prevenir ou reduzir o acúmulo adicional de fenilalanina e aumentar a tolerância ao consumo dietético de fenilalanina. A justificativa para a administração de Kuvan em pacientes que apresentam deficiência de BH4 é repor os níveis deficientes de BH4, restaurando assim a atividade da fenilalanina hidroxilase.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

Sapropterina é absorvida após a administração oral do comprimido dissolvido, e a concentração sérica máxima (Cmax) é atingida 3 a 4 horas após a administração em jejum. A taxa e a extensão de absorção da sapropterina são influenciadas pelo alimento. A absorção de sapropterina é maior após uma refeição hiperlipídica e hipercalórica em comparação ao jejum, resultando em concentrações séricas máximas em média 40-85% mais elevadas atingidas 4 a 5 horas após a administração.

A biodisponibilidade absoluta ou biodisponibilidade para humanos após a administração oral é desconhecida.

Distribuição

Em estudos não clínicos, a sapropterina foi distribuída principalmente aos rins, glândulas adrenais e fígado, conforme observado pelos níveis de concentrações totais e reduzidas de biopterina. Em ratos, após a administração intravenosa de sapropterina radiomarcada, a radioatividade foi distribuída aos fetos.

Biotransformação

O dicloridrato de sapropterina é metabolizado principalmente no fígado em diidrobiopterina e biopterina. Uma vez que o dicloridrato de sapropterina é uma versão sintética da 6R-BH4 de ocorrência natural, pode-se esperar razoavelmente que sofra o mesmo metabolismo, incluindo regeneração de 6R-BH4.

Eliminação

Após a administração intravenosa a ratos, o dicloridrato de sapropterina é excretado principalmente na urina. Após a administração oral, é eliminado principalmente nas fezes, com uma pequena proporção excretada na urina.

Farmacocinética populacional

A análise da farmacocinética populacional da sapropterina, que incluiu pacientes de um mês até aos 49 anos de idade, indicou que o peso corporal é a única covariável que afeta significativamente a depuração ou o volume de distribuição.

Interações medicamentosas

Com base num estudo *in vitro*, existe potencial de o dicloridrato de sapropterina inibir a glicoproteína-p (P-gp) e a proteína de resistência ao câncer da mama (BCRP) no intestino, em doses terapêuticas. A inibição da BCRP requer uma maior concentração intestinal de Kuvan, em comparação com a P-gp, uma vez que a potência inibitória no intestino para a BCRP (IC50 = 267µM) é inferior à potência inibitória para a P-gp (IC50 = 158 µM).

Um estudo *in vivo* de interação medicamentosa mostrou que em indivíduos saudáveis, a administração de uma dose única de Kuvan (na dose terapêutica máxima de 20 mg/kg) não teve efeito na farmacocinética de uma dose única de digoxina (substrato da P-gp) administrada concomitantemente. Com base nos resultados *in vitro* e *in vivo*, não é provável que a coadministração de Kuvan aumente a exposição sistêmica a fármacos que sejam substratos da BCRP.

Dados pré-clínicos de segurança

Dados não clínicos revelam que não há riscos especiais para humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica (SNC, sistema respiratório, cardiovasculares, geniturinário) e toxicidade reprodutiva.

Não foram vistas alterações renais em saguis após o tratamento crônico com doses orais de até 320 mg/kg por dia, aproximadamente 2,6 vezes a dose mais alta prevista para humanos, com base na área da superfície corporal.

Não foi encontrada evidência clara de atividade teratogênica em ratos e em coelhos, a doses aproximadamente 3 a 10 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano com base na área da superfície corporal.

A excreção da biopterina total no leite foi demonstrada em ratos por via intravenosa. Não foi observado aumento nas concentrações totais de biopterina nos fetos ou no leite de ratos após a administração oral de 10 mg/kg de dicloridrato de sapropterina.

Carcinogênese e mutagênese

Não foi observada qualquer atividade tumorigênica em um estudo de carcinogenicidade oral em camundongos com doses de até 250 mg/kg por dia (12,5 a 50 vezes a faixa de doses terapêuticas para humanos).

A sapropterina foi identificada como sendo fracamente mutagênica em células bacterianas e foi detectado um aumento de aberrações cromossômicas em células de pulmão e de ovário de hamster chinês. No entanto, a sapropterina não demonstrou ser genotóxica no teste *in vitro* com linfócitos humanos nem em testes *in vivo* do micronúcleo em camundongos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade grave à sapropterina ou a qualquer dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Casos de reações de hipersensibilidade, incluindo reações alérgicas graves, foram relatados com Kuvan no cenário pós-comercialização. Kuvan deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de hipersensibilidade à sapropterina ou a qualquer um dos excipientes. Informe os pacientes sobre sinais e sintomas de reações alérgicas graves, incluindo erupções cutâneas, rinorreia, taquicardia, angioedema, espirros, sibilos, grave dificuldade para respirar ou tontura, e para buscar atendimento médico caso apresentem esses sinais.

Pacientes em tratamento com Kuvan devem manter uma dieta restrita em fenilalanina e devem ser submetidos regularmente a uma avaliação clínica (níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue, aporte nutricional e desenvolvimento psicomotor).

A deficiência na via metabólica de fenilalanina-tirosina-dihidroxi-L-fenilalanina (DOPA) de forma sustentada ou recorrente, pode resultar numa síntese deficiente das proteínas corporais e dos neurotransmissores.

Kuvan pode causar baixos níveis séricos de fenilalanina. Em um estudo, houve um maior número de pacientes com menos de 4 anos de idade que apresentaram pelo menos um episódio de fenilalanina no sangue < 120 µmol/L em comparação a pacientes com mais de 4 anos de idade. A exposição prolongada a baixos níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue durante a infância tem sido associada a um desenvolvimento neurológico insuficiente. Durante o tratamento com Kuvan é necessária a monitorização ativa da fenilalanina ingerida na dieta e da ingestão total de proteínas para garantir o controle adequado dos níveis de fenilalanina no sangue e o equilíbrio nutricional.

Recomenda-se a supervisão de um médico ao longo da doença, uma vez que os níveis de fenilalanina no sangue podem aumentar.

Os dados relativos à utilização prolongada de Kuvan são limitados.

Recomenda-se precaução quando Kuvan for utilizado em pacientes com predisposição para convulsões. Eventos de convulsão e exacerbação de convulsão foram relatados em tais pacientes.

A sapropterina deve ser utilizada com precaução em pacientes que façam tratamento concomitante com levodopa, pois o tratamento combinado com sapropterina pode provocar um aumento da excitabilidade e irritabilidade.

Foram reportadas gastrite e esofagite como reações adversas graves. Monitore os pacientes para sinais e sintomas dessas condições.

Poderá haver rebote na interrupção do tratamento, definido por um aumento nos níveis séricos de fenilalanina acima dos níveis pré-tratamento.

Uso em populações especiais

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Kuvan em mulheres grávidas, é limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à gestação, desenvolvimento embrionário/fetal, nascimento ou desenvolvimento pós-natal.

Dados disponíveis sobre o risco materno e/ou embriofetal associado à doença com base no *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study* (Estudo de Colaboração da Fenilcetonúria Materna) em 468 gestações e 331 nascidos vivos em mulheres afetadas por PKU, demonstraram que níveis não controlados de fenilalanina acima de 600 µmol/L estão associados a uma incidência muito alta de anomalias neurológicas, cardíacas, do crescimento e dismorfismo facial.

Os níveis séricos maternos de fenilalanina deverão ser rigorosamente controlados antes e durante a gestação. Caso os níveis maternos de fenilalanina não sejam controlados rigorosamente antes e durante a gestação, isto poderá ser prejudicial para a mãe e o feto. A restrição supervisionada pelos médicos do consumo dietético de fenilalanina antes e durante toda a gestação é a primeira escolha de tratamento neste grupo de pacientes.

O uso de Kuvan deverá ser considerado apenas se o controle dietético rigoroso não reduzir adequadamente os níveis séricos de fenilalanina. Recomenda-se cautela ao se prescrever a gestantes.

Categoria de risco B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Não se sabe se a sapropterina ou seus metabólitos são excretados no leite materno humano. Kuvan não deverá ser utilizado durante a lactação.

Uso geriátrico

A segurança e a eficácia de Kuvan em pacientes com idade superior a 65 anos não foram estabelecidas. É necessária precaução ao administrar o medicamento a pacientes idosos.

Uso pediátrico

Não há dados clínicos disponíveis em pacientes com menos de um mês de idade para a indicação PKU.

Não há dados de estudos clínicos disponíveis na indicação deficiência de BH4 em pacientes com menos de 4 anos de idade.

Pacientes com comprometimento renal e hepático

A segurança e a eficácia de Kuvan não foram estabelecidas em pacientes que apresentam insuficiência renal ou hepática.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Combinações a serem utilizadas com cautela

Apesar de a administração concomitante de inibidores da diidrofolato redutase (ex.: metotrexato, trimetoprim) não ter sido estudada, tais medicamentos podem interferir no metabolismo de BH4. Recomenda-se precaução ao utilizar estes agentes durante o tratamento com Kuvan.

BH4 é um co-fator da óxido nítrico sintetase. Recomenda-se precaução durante a utilização concomitante de Kuvan com todos os agentes que provocam vasodilatação, incluindo os administrados topicamente, que afetam o metabolismo ou a ação do óxido nítrico (NO), incluindo doadores clássicos de NO (ex.: trinitrato de glicerila (GTN), dinitrato de isossorbida (ISDN), nitroprussida de sódio (SNP) e molsidomina), inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5) e minoxidil.

É necessário cautela quando da prescrição de Kuvan a pacientes em tratamento com levodopa. Eventos de convulsão, exacerbação de convulsão e aumento da excitabilidade e irritabilidade têm sido observados durante a coadministração de levodopa e sapropterina em pacientes com deficiência de BH4.

Interação com alimentos

A absorção de sapropterina é mais elevada após uma refeição hiperlipídica e hipercalórica em comparação ao jejum, resultando em concentrações séricas máximas em média 40-85% mais elevadas atingidas 4 a 5 horas após a administração.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Após aberto, manter em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e consumir em até 1 mês. O frasco deve ser fechado após a administração de cada dose. Manter o frasco bem fechado para proteger da umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Kuvan apresenta-se na forma de comprimidos solúveis. Estes podem ser de cor branca a amarelo-claro e têm a impressão “177” em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Kuvan deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de PKU e deficiência de BH4.

Durante o tratamento com Kuvan, é necessária monitorização ativa da fenilalanina ingerida na dieta e da ingestão total de proteínas, para garantir o controle adequado dos níveis de fenilalanina no sangue e o equilíbrio nutricional.

Como a hiperfenilalaninemia (HPA) decorrente de PKU ou deficiência de BH4 é uma condição crônica, caso seja demonstrada resposta ao tratamento, o Kuvan destina-se à utilização de longo prazo. No entanto, existe informação limitada no que se refere ao uso crônico de Kuvan.

POSOLOGIA

Kuvan está disponível em comprimidos de 100 mg. A dose diária, calculada com base no peso corporal, deve ser arredondada para o valor mais próximo de 100. Por exemplo, uma dose calculada de 401 a 450 mg deve ser arredondada para 400 mg, correspondendo 4 comprimidos em cada dose. Uma dose calculada de 451 mg a 499 mg deve ser arredondada para 500 mg, correspondendo a 5 comprimidos.

Fenilcetonúria

A dose inicial de Kuvan em pacientes adultos e pediátricos a partir de um mês de idade com PKU é de 10 mg/kg de peso corporal, numa dose única diária. A dose deve ser ajustada, geralmente, entre 5 e 20 mg/kg/dia em pacientes a partir de 4 anos de idade ou entre 10 e 20 mg/kg/dia em pacientes com menos de 4 anos de idade, para atingir e manter os níveis adequados de fenilalanina no sangue, tal como definido pelo médico.

Deficiência de BH4

A dose inicial de Kuvan em pacientes adultos e pediátricos a partir de 4 anos de idade com deficiência de BH4 é de 2 a 5 mg/kg de peso corporal, numa dose total diária. As doses podem ser ajustadas até um total de 20 mg/kg/dia.

Determinação da resposta

É de primordial importância que se inicie o tratamento com Kuvan o mais cedo possível, de forma a evitar o aparecimento de manifestações clínicas de distúrbios neurológicos não reversíveis, em pacientes pediátricos e deficiências cognitivas e distúrbios psiquiátricos em adultos, devido à elevação continuada de fenilalanina no sangue.

A resposta ao Kuvan é determinada por uma diminuição da fenilalanina plasmática após o tratamento com Kuvan. Os níveis plasmáticos de fenilalanina devem ser avaliados antes de iniciar o Kuvan e após uma semana de administração com Kuvan, na dose inicial recomendada. Se for observada uma redução insatisfatória dos níveis de fenilalanina no sangue, a dose de Kuvan pode ser aumentada, semanalmente, até um máximo de 20 mg/kg/dia, com uma monitorização semanal continuada dos níveis de fenilalanina no sangue ao longo do período de um mês. A fenilalanina na dieta alimentar deve ser mantida num nível constante durante este período.

Uma resposta satisfatória é definida como uma redução $\geq 30\%$ nos níveis de fenilalanina no sangue ou como a obtenção dos objetivos terapêuticos de fenilalanina no sangue, definidos pelo médico para cada paciente, individualmente. Os pacientes que não consigam atingir este nível de resposta durante o período descrito de um mês de testes, devem ser considerados como sem resposta e não devem

receber tratamento com Kuvan. Assim que tenha sido estabelecida uma resposta ao Kuvan, a dose pode ser ajustada dentro do intervalo de 5 a 20 mg/kg/dia em pacientes a partir de 4 anos de idade ou entre 10 e 20 mg/kg/dia em pacientes com menos de 4 anos de idade, de acordo com a resposta à terapêutica.

Recomenda-se que os níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue sejam determinados uma ou duas semanas após cada ajuste posológico e monitorizados com frequência posteriormente. Os pacientes em tratamento com Kuvan devem manter uma dieta restrita em fenilalanina e serem regularmente submetidos a uma avaliação clínica (níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue, aporte nutricional e desenvolvimento psicomotor).

MODO DE USAR

O Kuvan deve ser administrado juntamente com uma refeição para aumentar a absorção.

Para pacientes com PKU, o Kuvan deve ser administrado como dose única diária no mesmo horário, de preferência pela manhã.

Para pacientes com deficiência de BH4, divida a dose diária total em 2 ou 3 administrações, distribuídas ao longo do dia.

Os pacientes devem ser orientados a não ingerir o dessecante que se encontra no interior do frasco.

O número prescrito de comprimidos deve ser colocado num copo de água e agitado até a dissolução. A dissolução pode demorar alguns minutos. Os comprimidos podem ser triturados para dissolução mais rápida. A solução poderá conter pequenas partículas, as quais não afetam a eficácia do medicamento. A solução deve ser ingerida em até 15 a 20 minutos.

Adultos e crianças acima de 20 kg de peso corporal

O número prescrito de comprimidos deve ser colocado num copo com 120 a 240 mL de água e agitado até dissolução.

Crianças até 20 kg de peso corporal

O número adequado de comprimidos de 100 mg deve ser dissolvido num volume de água representado nas Tabelas 1-2 com base na dose diária total prescrita. Um dispositivo de medição preciso (por exemplo, copo-medida ou seringa de dosagem oral) com graduações adequadas deve ser usado para medir a quantidade correta de água para a dissolução do Kuvan.

Os dispositivos de medição necessários para a administração em crianças com peso corporal de até 20 kg (ou seja, copo-medida com graduações de 20, 40, 60, 80 mL; seringas para uso oral de 10 mL e 20 mL com graduação em divisões de 1 mL) não estão incluídos na embalagem de Kuvan. Esses dispositivos são fornecidos aos centros de referência em tratamento de fenilcetonúria para serem fornecidos aos cuidadores dos pacientes.

Se apenas uma porção dessa solução precisar ser administrada, uma seringa de dosagem oral deve ser usada para retirar o volume de solução a ser administrada. A solução pode ser transferida para outro copo para a administração do medicamento. Para bebês pequenos que não conseguem beber de um copo, a solução correspondente à dose diária prescrita pode ser administrada diretamente na boca através da seringa de dosagem oral. Uma seringa de dosagem oral de 10 mL deve ser utilizada para

administração de volumes ≤ 10 mL e uma seringa de dosagem oral de 20 mL deve ser usada para administração de volumes > 10 mL.

Tabela 1: Tabela de dosagem de 10 mg/kg por dia para crianças com peso até 20 kg

Peso (kg)	Dose total (mg/dia)	Número de comprimidos a serem dissolvidos	Volume de dissolução (mL)	Volume de solução a ser administrado (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

*Reflete o volume para a dose diária total.

Descarte a solução de comprimidos não utilizada dentro de 20 minutos.

Tabela 2: Tabela de dosagem de 20 mg/kg por dia para crianças com peso até 20 kg

Peso (kg)	Dose total (mg/dia)	Número de comprimidos a serem dissolvidos	Volume de dissolução (mL)	Volume de solução a ser administrado (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

*Reflete o volume para a dose diária total.

Descarte a solução de comprimidos não utilizada dentro de 20 minutos.

Ajuste de dose

O tratamento com Kuvan pode reduzir os níveis plasmáticos de fenilalanina para um valor terapêutico inferior ao desejado. Pode ser necessário o ajuste da dose de sapropterina ou a modificação da ingestão de fenilalanina na dieta alimentar, para atingir e manter os níveis de fenilalanina no sangue dentro do intervalo terapêutico desejado.

Os níveis plasmáticos de fenilalanina e de tirosina devem ser analisados, particularmente em crianças, uma a duas semanas após cada ajuste de dose e devem ser monitorados com frequência a partir daí, sob acompanhamento do médico prescritor.

Caso seja observado um controle inadequado dos níveis de fenilalanina no sangue durante o tratamento com Kuvan, deve ser revista a adesão do paciente ao tratamento prescrito e a sua dieta alimentar, antes de ser considerado um ajuste da dose de Kuvan.

A descontinuação do tratamento com Kuvan só deve ser realizada sob a supervisão de um médico. Pode ser necessário monitoramento mais frequente, uma vez que os níveis de fenilalanina no sangue podem aumentar. Para manter os níveis plasmáticos de fenilalanina dentro do intervalo terapêutico desejado pode ser necessária uma modificação da dieta alimentar.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências de ocorrência são definidas como:

Muito comuns (> 1/10)

Comuns (> 1/100 e ≤ 1/10)

Incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100)

Raras ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$)

Muito raras ($\leq 1/10.000$)

Aproximadamente 35% dos 579 pacientes tratados com dicloridrato de soproterina (5 a 20 mg/kg/dia) em estudos clínicos de Kuvan apresentaram reações adversas. Os eventos relatados mais comumente são dor de cabeça e rinorreia.

Em um ensaio clínico adicional, aproximadamente 30% das 27 crianças com menos de 4 anos de idade que foram tratadas com dicloridrato de soproterina (10 ou 20 mg/kg/dia) apresentaram reações adversas. As reações adversas observadas com maior frequência são “diminuição do nível do aminoácido” (hipofenilalaninemia), vômitos e rinite.

Nos estudos clínicos pivotais realizados com Kuvan, foram identificados os efeitos indesejáveis a seguir.

Distúrbios do sistema nervoso:

Muito comuns: Cefaleia

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:

Muito comuns: Rinorreia

Comuns: Dor faringolaríngea, congestão nasal, tosse

Distúrbios gastrointestinais:

Comuns: Diarreia, vômito, dor abdominal

Distúrbios do metabolismo e da nutrição:

Comuns: Hipofenilalaninemia

Informações adicionais

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-comercialização:

Reações de hipersensibilidade (incluindo reações alérgicas graves e erupção cutânea), dispepsia, gastrite, náusea, dor esofaríngea, esofagite, dor orofaríngea e faringite.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Foram relatadas cefaleia e tontura após a administração de dicloridrato de soproterina acima da dose máxima recomendada de 20 mg/kg/dia. Foi observada uma redução do intervalo QT (-8,32 ms) em um estudo com dose única supraterapêutica de 100 mg/kg (5 vezes a dose máxima recomendada). O tratamento da superdosagem deverá ser sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.7333.0004

Farmacêutica responsável: Helena Satie Komatsu

CRF-SP nº 19714

Importado por:

BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.
Rua James Joule, nº 92
São Paulo/SP
CEP: 04576-080
CNPJ: 08.002.360/0001-34

Fabricado por:

Excella GmbH & Co. KG
Feucht – Alemanha

Embalado por:

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork
Irlanda

Ou

Millmount Healthcare Ltd
Block-7, City North Business Campus, Stamullen,
Co. Meath, Irlanda

SAC: 0800-722-0350

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/11/2020.



Histórico de Alterações

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/06/2017	1116174/17-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2016	2661698/16-2	11200 – MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	01/03/2017 (vigente em 30/05/2017)	Dizeres legais	VPS	100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30 100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 120
			02/06/2017	1084898/17-3	11005 – RDC 73/2016 – NOVO – Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	02/06/2017	Dizeres legais	VPS	100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30 100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 120
			02/06/2017	1085027/17-9	11008 – RDC 73/2016 – NOVO – Substituição de local de embalagem secundária do medicamento	02/06/2017	Dizeres legais	VPS	100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30 100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 120
			N/A	N/A	N/A	N/A	Composição; Características farmacológicas; Interações farmacocinéticas; Reações adversas; Superdose	VPS	100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30 100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 120
14/07/2017	1456261/17-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Advertências e precauções; Reações adversas	VPS	100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30 100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X

									120
27/08/2017	1814769/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Advertências e precauções; Reações adversas (ressubmissão)	VPS	100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30 100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 120
13/12/2017	2281344/17-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/07/2017	1594197/17-3	RDC 73/2016 – NOVO – Ampliação do Prazo de Validade do Medicamento	13/11/2017	Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30 100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 120
22/08/2018	0826884/18-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Advertências e precauções; Reações adversas	VPS	100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30 100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 120
19/08/2019	2005890/19-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0249212/18-1	11119 – RDC 73/2016 – Ampliação de Uso	05/08/2019	Indicações; Resultados de eficácia; Farmacocinética; Advertências e precauções; Posologia e modo de usar	VPS	100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30 100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 120
			29/03/2019	0252152/18-1	11118 – RDC 73/2016 – Alteração de Posologia	05/08/2019	Indicações; Resultados de eficácia; Farmacocinética; Advertências e precauções; Posologia e modo de usar	VPS	100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30 100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 120

			N/A	N/A	N/A	N/A	Reações adversas	VPS	100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30 100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 120
28/02/2020	0604241/20-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2018	0853494/18-2	11315 – Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos – GESEF	30/01/2020	Características farmacológicas - Farmacocinética	VPS	100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30 100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 120
24/08/2020	2844390/20-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2019	3435248/19-1	11200 – MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	11/05/2020 (vigente em 09/08/2020)	Dizeres Legais	VPS	100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30 100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 120
25/11/2020	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações Adversas	VPS	100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30 100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 120