

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kuvan 100 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Sapropterindihydrochlorid (entsprechend 77 mg Sapropterin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Fast weiße bis hellgelbe Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen mit Prägung „177“ auf einer Tablettenseite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Kuvan wird bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit Phenylketonurie (PKU) zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie (HPA) angewendet, die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen (siehe Abschnitt 4.2).

Kuvan wird auch angewendet zur Behandlung einer Hyperphenylalaninämie (HPA) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>)-Mangel, die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen (siehe Abschnitt 4.2).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie mit Kuvan sollte von einem in der Behandlung der PKU und des BH<sub>4</sub>-Mangels erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden.

Eine wirksame Überwachung der diätetischen Phenylalanin- und der Gesamtproteinaufnahme ist während der Therapie mit Kuvan erforderlich, um eine adäquate Kontrolle der Phenylalaninblutspiegel und eine ausgewogene Ernährung sicherzustellen.

Da die HPA, sowohl verursacht durch eine PKU als auch durch einen BH<sub>4</sub>-Mangel, einen chronischen Zustand darstellt, ist Kuvan bei positivem Ansprechen zur Langzeittherapie bestimmt. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass nur begrenzte Daten zur Langzeitanwendung von Kuvan vorliegen.

#### Dosierung

Kuvan wird in Form von Tabletten zu 100 mg zur Verfügung gestellt. Die nach Körpergewicht berechnete Tagesdosis sollte auf den nächsten 100 mg-Wert gerundet werden. Zum Beispiel sollte eine errechnete Dosis von 401 bis 450 mg auf 400 mg abgerundet werden, was 4 Tabletten entspricht. Eine errechnete Dosis von 451 mg bis 499 mg sollte auf 500 mg aufgerundet werden, was 5 Tabletten entspricht.

#### *PKU*

Die Anfangsdosis von Kuvan beträgt bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit PKU einmal täglich 10 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis wird üblicherweise im Bereich von 5 bis 20 mg/kg/Tag

eingestellt, um vom Arzt vorgegebene, adäquate Phenylalaninblutspiegel zu erzielen und aufrechtzuerhalten.

#### *BH4-Mangel*

Die Anfangsdosis von Kuvan beträgt bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit BH4-Mangel einmal täglich 2 bis 5 mg/kg Körpergewicht. Die Dosierung kann auf bis zu 20 mg/kg/Tag angepasst werden. Es kann erforderlich sein, die Gesamttagesdosis in 2 bis 3 Gaben über den Tag verteilt zu geben, um den therapeutischen Effekt zu optimieren.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Dosierung bei Erwachsenen und Kindern ist gleich.

#### *Ältere Patienten*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kuvan bei Patienten über 65 Jahren ist nicht erwiesen. Bei einer Verordnung für ältere Patienten ist Vorsicht angezeigt.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kuvan bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist nicht erwiesen. Bei einer Verordnung für solche Patienten ist Vorsicht angezeigt.

#### Ermittlung des Ansprechens

Es ist von elementarer Bedeutung, mit Kuvan so früh wie möglich zu beginnen, um das Auftreten von irreversiblen, klinischen Manifestationen neurologischer Funktionsstörungen bei pädiatrischen Patienten und kognitive Defizite und psychiatrische Störungen bei Erwachsenen aufgrund von anhaltend erhöhten Phenylalaninblutspiegeln zu verhindern.

Das Ansprechen auf Kuvan wird durch eine Abnahme der Phenylalaninspiegel im Blut ermittelt.

Die Phenylalaninblutspiegel sollten vor Beginn der Einnahme von Kuvan und eine Woche nach der Einnahme von Kuvan in der empfohlenen Anfangsdosis bestimmt werden. Wenn eine nicht zufriedenstellende Senkung der Phenylalaninblutspiegel beobachtet wird, kann die Dosierung von Kuvan auf ein Maximum von 20 mg/kg/Tag erhöht werden, unter kontinuierlicher, wöchentlicher Überwachung der Phenylalaninblutspiegel über einen Zeitraum von einem Monat. Die diätetische Phenylalaninzufuhr sollte in diesem Zeitraum konstant gehalten werden.

Als zufriedenstellendes Ansprechen gilt ein Abfall der Phenylalaninblutspiegel um  $\geq 30\%$  oder ein vom behandelnden Arzt für einen Patienten individuell definierter therapeutischer Phenylalaninzielwert im Blut. Patienten, die dieses Ziel während der beschriebenen einmonatigen Testphase nicht erreichen, müssen als Non-responder eingestuft werden und sollten nicht mit Kuvan behandelt werden und sollten Kuvan nicht mehr erhalten.

Wird ein positives Ansprechen auf Kuvan erzielt, sollte die Dosis je nach Ansprechen auf die Therapie zwischen 5 bis 20 mg/kg/Tag festgelegt werden.

Es wird empfohlen, die Phenylalanin- und Tyrosinblutspiegel ein oder zwei Wochen nach jeder Dosisanpassung zu kontrollieren und im Anschluss daran unter Anleitung des behandelnden Arztes regelmäßig zu überwachen.

Patienten, die mit Kuvan behandelt werden, müssen weiter eine restriktive Phenylalanindiät einhalten und sich regelmäßig klinischen Untersuchungen unterziehen (wie Kontrolle der Phenylalanin- und Tyrosinblutspiegel, der diätetischen Zufuhr und der psychomotorischen Entwicklung).

#### Dosisanpassung

Die Behandlung mit Kuvan kann die Phenylalaninblutspiegel unter den erwünschten therapeutischen Wert absenken. Eine Anpassung der Dosis von Sapropterin oder Änderung der diätetischen

Phenylalaninzufuhr können notwendig werden, um Phenylalaninblutspiegel im erwünschten therapeutischen Bereich zu erreichen und aufrechtzuerhalten.

Phenylalanin- und Tyrosinblutspiegel sind, besonders bei Kindern, ein oder zwei Wochen nach jeder Dosisanpassung zu kontrollieren und im Anschluss daran, nach Anweisung des behandelnden Arztes, regelmäßig zu überwachen.

Falls eine ungenügende Kontrolle der Phenylalaninblutspiegel während der Therapie mit Kuvan beobachtet wird, sollten die medikamentöse und diätetische Compliance des Patienten überprüft werden, bevor eine Dosisanpassung von Kuvan in Erwägung gezogen wird.

Eine Unterbrechung der Behandlung mit Kuvan sollte nur unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Dabei kann eine häufigere Überwachung erforderlich werden, da die Phenylalaninblutspiegel ansteigen können. Eine Anpassung der Diät kann notwendig werden, um Phenylalaninblutspiegel innerhalb des gewünschten therapeutischen Bereichs aufrechtzuerhalten.

### Art der Anwendung

Um die Resorption zu steigern, sind die Tabletten als einmal tägliche Dosis zusammen mit einer Mahlzeit zu nehmen, und immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens.

Die Patienten müssen angehalten werden, nicht die in der Flasche befindliche Kapsel mit Trockenmittel zu schlucken.

Die verordnete Anzahl an Tabletten ist in ein Glas oder einen Becher mit Wasser zu geben und solange zu rühren, bis sie sich gelöst haben. Es kann wenige Minuten dauern, bis sich die Tabletten aufgelöst haben. Um die Lösung der Tabletten zu beschleunigen, können sie zerkleinert werden. In der Lösung können kleine Teilchen sichtbar sein, die jedoch nicht die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinträchtigen. Die Lösung sollte innerhalb von 15 bis 20 Minuten getrunken werden.

### *Erwachsene*

Die verordnete Anzahl an Tabletten ist in ein Glas oder einen Becher mit 120 bis 240 ml Wasser zu geben und solange zu rühren, bis sie sich aufgelöst haben.

### *Kinder und Jugendliche*

#### Kinder mit einem Gewicht über 20 kg

Die verordnete Anzahl an Tabletten ist in ein Glas oder einen Becher mit bis zu 120 ml Wasser zu geben und solange zu rühren, bis sie sich aufgelöst haben.

#### Kinder mit einem Gewicht bis zu 20 kg

Die für die Gabe an Kinder mit einem Körpergewicht von bis zu 20 kg benötigten Dosierhilfen (d. h. Messbecher mit Markierungen bei 20, 40, 60, 80 ml; 10-ml- und 20-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (orale Dosierspritze) mit 1-ml-Markierungen) sind nicht in der Packung von Kuvan enthalten. Diese Dosierhilfen werden an die spezialisierten pädiatrischen Zentren für angeborene Stoffwechselstörungen geliefert, wo sie an die Pflegepersonen der Patienten weitergegeben werden.

Je nach Dosis (in mg/kg/Tag) wird die erforderliche Anzahl an Tabletten in einem Wasservolumen entsprechend den Angaben in den Tabellen 1–4 aufgelöst, wobei das Volumen der zu gebenden Lösung auf Grundlage der verordneten Tagesdosis berechnet wird. Die verordnete Anzahl an Tabletten für eine Dosis von 2, 5, 10 und 20 mg/kg/Tag sollte zusammen mit der in den Tabellen 1–4 angegebenen Wassermenge in einen Messbecher gegeben werden (der die entsprechenden Markierungen für 20, 40, 60 und 80 ml aufweist) und es sollte solange gerührt werden, bis sich die Tabletten aufgelöst haben.

Falls laut der verordneten Tagesdosis nur ein Teil dieser Lösung gegeben werden darf, sollte das entsprechende Volumen der Lösung mit einer oralen Dosierspritze aus dem Messbecher entnommen und, zur Gabe des Arzneimittels, in ein Glas oder einen Becher überführt werden. Bei Kleinkindern, die nicht aus einem Glas oder Becher trinken können, kann die verordnete Tagesdosis mit Hilfe der oralen Dosierspritze direkt in den Mund verabreicht werden. Für die Gabe einer Dosis von  $\leq 10$  ml sollte eine orale 10-ml-Dosierspritze und für die Gabe einer Dosis von  $> 10$  ml eine orale 20-ml-Dosierspritze verwendet werden.

Tabelle 1 enthält Dosierungsangaben für Kinder mit einem Gewicht bis zu 20 kg bei einer Dosis von 2 mg/kg pro Tag, Tabelle 2 enthält Dosierungsangaben für eine Dosis von 5 mg/kg pro Tag, Tabelle 3 Dosierungsangaben für eine Dosis von 10 mg/kg pro Tag und Tabelle 4 enthält Dosierungsangaben für eine Dosis von 20 mg/kg pro Tag.

**Tabelle 1: Dosierungstabelle für 2 mg/kg pro Tag bei Kindern mit einem Gewicht bis zu 20 kg**

Gewicht (kg)	Gesamtdosis (mg/Tag)	Anzahl aufzulösender Tabletten	Auflösungsvolumen (ml)	Anzuwendendes Lösungsvolumen (ml) (gerundet)
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

**Tabelle 2: Dosierungstabelle für 5 mg/kg pro Tag bei Kindern mit einem Gewicht bis zu 20 kg**

Gewicht (kg)	Gesamtdosis (mg/Tag)	Anzahl aufzulösender Tabletten	Auflösungsvolumen (ml)	Anzuwendendes Lösungsvolumen (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

**Tabelle 3: Dosierungstabelle für 10 mg/kg pro Tag bei Kindern mit einem Gewicht bis zu 20 kg**

Gewicht (kg)	Gesamtdosis (mg/Tag)	Anzahl aufzulösender Tabletten	Auflösungsvolumen (ml)	Anzuwendendes Lösungsvolumen (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

**Tabelle 4: Dosierungstabelle für 20 mg/kg pro Tag bei Kindern mit einem Gewicht bis zu 20 kg**

Gewicht (kg)	Gesamtdosis (mg/Tag)	Anzahl aufzulösender Tabletten	Auflösungsvolumen (ml)	Anzuwendendes Lösungsvolumen (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

Nach der Anwendung: Übrig gebliebene Lösung ist zu entsorgen, da sie nach Ablauf von 20 Minuten nicht mehr verwendet werden darf.

Zur Reinigung den Kolben aus dem Zylinder der oralen Dosierspritze herausziehen. Die beiden Teile der oralen Dosierspritze sowie den Messbecher mit warmem Wasser waschen und an der Luft trocknen lassen. Wenn die orale Dosierspritze trocken ist, den Kolben wieder in den Zylinder stecken. Die orale Dosierspritze und den Messbecher bis zur nächsten Anwendung aufbewahren.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Diätetische Zufuhr

Patienten, die mit Kuvan behandelt werden, müssen weiter eine phenylalaninarme Diät einhalten und sich regelmäßig klinischen Untersuchungen unterziehen (wie Überwachung der Phenylalaninblutspiegel und der Tyrosinspiegel, der Nahrungsaufnahme und der psychomotorischen Entwicklung).

#### Niedrige Phenylalaninblutspiegel und Tyrosinspiegel

Anhaltende oder periodisch auftretende Fehlsteuerung des Phenylalanin-Tyrosin-L-Dihydroxyphenylalanin (DOPA)-Abbaufweges kann zu einer ungenügenden körpereigenen Protein- und Neurotransmittersynthese führen. Anhaltend niedrige Phenylalaninblutspiegel und Tyrosinspiegel während der Kindheit wurden mit einer Beeinträchtigung der geistigen Entwicklung in Verbindung gebracht. Eine wirksame Überwachung der diätetischen Phenylalanin- und der Gesamtproteinaufnahme ist während der Therapie mit Kuvan erforderlich, um eine adäquate Kontrolle der Phenylalaninblutspiegel und eine ausgewogene Ernährung sicherzustellen.

#### Erkrankungen

Im Krankheitsfall wird ein Arztbesuch empfohlen, da die Phenylalaninblutspiegel dann ansteigen können.

### Krampfanfälle

Bei der Verordnung von Kuvan für Patienten, die mit Levodopa behandelt werden, ist Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Levodopa und Sapropterin bei Patienten mit BH4-Mangel wurden Fälle von Krampfanfällen, eine Exazerbation von Krampfanfällen sowie erhöhte Erregbarkeit und Reizbarkeit beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

### Therapieabbruch

Ein Rückfall, definiert als Anstieg der Phenylalaninblutspiegel über die Therapieausgangswerte hinaus, kann bei Therapieabbruch entstehen.

Zur Langzeittherapie mit Kuvan liegen nur begrenzte Daten vor.

### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Auch wenn bisher die gleichzeitige Anwendung von Dihydrofolat-Reduktase-Hemmern (z. B. Methotrexat, Trimethoprim) nicht untersucht worden ist, können diese Arzneimittel möglicherweise den BH4-Metabolismus beeinflussen. Vorsicht wird empfohlen, wenn solche Arzneimittel zusammen mit Kuvan eingenommen werden.

BH4 ist ein Co-Faktor der NO-Synthetase. Vorsicht wird empfohlen bei gleichzeitiger Anwendung von Kuvan mit allen Arzneimitteln, einschließlich solcher, die topisch angewendet werden, die eine Vasodilatation durch Beeinflussung des Stickstoffmonoxid (NO)-Abbaus oder seiner Wirkung hervorrufen, einschließlich klassischer NO-Donatoren (z. B. Glyceroltrinitrat (GTN), Isosorbiddinitrat (ISDN), Nitroprussidnatrium (SNP), Molsidomin), Phosphodiesteraseinhibitoren vom Typ 5 (PDE-5 Inhibitoren) und Minoxidil.

Vorsicht ist bei der Verordnung von Kuvan für Patienten angezeigt, die gleichzeitig mit Levodopa behandelt werden. Fälle von Krampfanfällen, einer Exazerbation von Krampfanfällen, erhöhter Erregbarkeit und Reizbarkeit wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Levodopa und Sapropterin bei Patienten mit BH4-Mangel beobachtet.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Kuvan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Die vorliegenden Daten aus der *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study* zum erkrankungsassoziierten maternalen und/oder embryofetalen Risiko für eine angemessene Anzahl an Schwangerschaften und Lebendgeburten (zwischen 300–1.000) bei Frauen mit PKU haben gezeigt, dass unkontrollierte Phenylalaninspiegel oberhalb 600 µmol/l mit einer sehr hohen Inzidenz an neurologischen, kardialen und Wachstumsanomalien sowie fazialem Dysmorphismus assoziiert sind. Die mütterlichen Phenylalaninblutspiegel müssen daher vor und während der Schwangerschaft streng kontrolliert werden. Falls die mütterlichen Phenylalaninspiegel vor und während der Schwangerschaft nicht streng kontrolliert werden, kann dies für Mutter und Fötus schädlich sein. Eine ärztlich überwachte, diätetische Beschränkung der Phenylalaninaufnahme vor und während der gesamten Schwangerschaft ist bei dieser Patientengruppe die Therapie der ersten Wahl.

Die Anwendung von Kuvan sollte nur in Erwägung gezogen werden, falls eine strenge diätetische Behandlung die Phenylalaninblutspiegel nicht adäquat absenkt. Bei der Verschreibung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sapropterin oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Kuvan soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### Fertilität

In präklinischen Studien wurden keine Auswirkungen von Sapropterin auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Kuvan hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei etwa 35 % der 579 Patienten im Alter von 4 Jahren und darüber, die in klinischen Studien zu Kuvan mit Sapropterindihydrochlorid (5 bis 20 mg/kg/Tag) behandelt worden sind, traten Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Rhinorrhö.

In einer weiteren klinischen Studie kam es bei ungefähr 30 % der 27 Kinder unter 4 Jahren, die mit Sapropterindihydrochlorid (10 oder 20 mg/kg/Tag) behandelt wurden, zu Nebenwirkungen. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren „erniedrigter Aminosäurespiegel“ (Hypophenylalaninämie), Erbrechen und Rhinitis.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In den klinischen Zulassungsstudien mit Kuvan wurden die folgenden Nebenwirkungen festgestellt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in absteigender Schwere angegeben.

### Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich schwerwiegender allergischer Reaktionen) und Ausschlag

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Hypophenylalaninämie

### Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Sehr häufig: Rhinorrhö

Häufig: Laryngopharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase, Husten

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen

### Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern waren im Wesentlichen mit denen bei Erwachsenen vergleichbar.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Nach Einnahme von Sapropterindihydrochlorid oberhalb der empfohlenen Maximaldosis von 20 mg/kg pro Tag, wurde über Kopfschmerzen und Schwindel berichtet. Überdosierungserscheinungen sollten symptombezogen therapiert werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX07

### Wirkmechanismus

Bei der Hyperphenylalaninämie (HPA) handelt es sich um eine abnorme Erhöhung der Phenylalaninblutspiegel. Diese Erhöhung basiert im Allgemeinen auf autosomal rezessiven Mutationen der Gene, die das Enzym Phenylalaninhydroxylase (im Falle der Phenylketonurie, PKU) kodieren oder der Gene, die Enzyme kodieren, die an der 6R-Tetrahydrobiopterin (6R-BH<sub>4</sub>)-Biosynthese oder —Regeneration (im Falle des BH<sub>4</sub>-Mangels) beteiligt sind. Unter BH<sub>4</sub>-Mangel versteht man verschiedene Funktionsstörungen, die durch Genmutationen oder —deletionen entstehen, die eines der fünf Enzyme codieren, die an der Biosynthese oder Regeneration von BH<sub>4</sub> beteiligt sind. In beiden Fällen kann Phenylalanin nicht erfolgreich in die Aminosäure Tyrosin überführt werden, was zu erhöhten Phenylalaninblutspiegeln führt.

Sapropterin ist eine synthetische Form des natürlich vorkommenden 6R-BH<sub>4</sub>, eines Co-Faktors der Phenylalanin-, Tyrosin- und Tryptophan-Hydroxylasen.

Die Rationale der Anwendung von Kuvan bei Patienten mit PKU, die sich durch BH<sub>4</sub> beeinflussen lässt, ist es, die Aktivität der fehlerhaften Phenylalaninhydroxylase zu erhöhen und dadurch den oxidativen Phenylalaninmetabolismus in ausreichendem Maße zu steigern oder wiederherzustellen, um dadurch die Phenylalaninblutspiegel zu senken bzw. aufrechtzuerhalten, einer weiteren Akkumulation von Phenylalanin vorzubeugen bzw. diese zu vermindern und die Toleranz gegenüber einer diätetischen Phenylalaninzufuhr zu steigern. Die Rationale der Anwendung von Kuvan bei Patienten, die einen BH<sub>4</sub>-Mangel aufweisen, ist es, die unzureichenden BH<sub>4</sub>-Spiegel zu ersetzen und dadurch die Aktivität der Phenylalaninhydroxylase wiederherzustellen.

### Klinische Wirksamkeit

Das klinische Entwicklungsprogramm in Phase III für Kuvan umfasste 2 randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien bei Patienten mit PKU. Die Ergebnisse dieser Studien belegen die

Wirksamkeit von Kuvan, die Phenylalaninblutspiegel zu reduzieren und die Phenylalanintoleranz bei diätetischer Zufuhr zu erhöhen.

Bei 88 Studienteilnehmern mit schlecht kontrollierter PKU, die erhöhte Phenylalaninblutspiegel bei der Voruntersuchung aufwiesen, reduzierte Sapropterindihydrochlorid in einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo signifikant die Phenylalaninblutspiegel. Die Ausgangswerte der Phenylalaninblutspiegel in der mit Kuvan behandelten Gruppe und in der Placebo Gruppe waren ähnlich mit einem durchschnittlichen Ausgangswert  $\pm$  SD für die Phenylalaninblutspiegel von  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$  beziehungsweise  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$ . Die durchschnittliche Abnahme  $\pm$  SD gegenüber dem Ausgangswert der Phenylalaninblutspiegel am Ende der 6-wöchigen Studienperiode betrug  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$  in der mit Sapropterin behandelten Gruppe ( $n = 41$ ) verglichen mit einer Zunahme von  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$  in der Placebo-Gruppe ( $n = 47$ ) ( $p < 0,001$ ). Unter den Patienten mit Ausgangswerten für die Phenylalaninblutspiegel von  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ , hatten 41,9 % (13/31) der mit Sapropterin Behandelten und 13,2 % (5/38) der mit Placebo Behandelten am Ende der 6-wöchigen Studienperiode Phenylalaninblutspiegel  $< 600 \mu\text{mol/l}$  ( $p = 0,012$ ).

An einer gesonderten 10-wöchigen, placebokontrollierten Studie nahmen 45 Patienten mit PKU teil, deren Phenylalaninblutspiegel durch eine phenylalaninrestriktive Ernährung (Phenylalaninblutspiegel  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$  bei Aufnahme in die Studie) kontrolliert waren. Diese wurden im Verhältnis 3:1 zur Behandlung mit Sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg/Tag ( $n = 33$ ) oder mit Placebo ( $n = 12$ ) randomisiert. Nach 3-wöchiger Behandlung mit Sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg/Tag waren die Phenylalaninblutspiegel signifikant reduziert; die durchschnittliche Abnahme  $\pm$  SD bezogen auf den Ausgangswert der Phenylalaninblutspiegel innerhalb der Gruppe betrug  $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). Nach 3 Wochen wurden sowohl die mit Sapropterin behandelten Personen, als auch die aus der Placebo Gruppe wieder auf ihre phenylalaninrestriktive Diät eingestellt und die diätetische Phenylalaninzufuhr wurde durch standardisierte phenylalaninhaltige Nahrungsergänzungsmittel erhöht bzw. vermindert, mit dem Ziel, Phenylalaninblutspiegel  $< 360 \mu\text{mol/l}$  aufrechtzuerhalten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der diätetischen Phenylalanintoleranz in der mit Sapropterin behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die durchschnittliche Zunahme  $\pm$  SD der diätetischen Phenylalanintoleranz betrug  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/Tag}$  in der mit 20 mg/kg Sapropterindihydrochlorid pro Tag behandelten Gruppe, verglichen mit  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/Tag}$  in der Placebo-Gruppe ( $p = 0,006$ ). In der mit Sapropterin behandelten Gruppe betrug die durchschnittliche diätetische Gesamtphenylalanintoleranz  $\pm$  SD  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/Tag}$  unter Behandlung mit 20 mg/kg/Tag Sapropterindihydrochlorid verglichen mit  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/Tag}$  vor der Behandlung.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Populationspharmakokinetik von Kuvan wurden in einer multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie an Kindern  $< 4$  Jahren mit bestätigter PKU-Diagnose untersucht.

Nach 1:1 Randomisierung erhielten 56 Kinder mit PKU im Alter von  $< 4$  Jahren entweder eine Behandlung mit 10 mg/kg/Tag Kuvan plus phenylalaninrestriktiver Diät ( $n = 27$ ) oder eine alleinige phenylalaninrestriktive Diät ( $n = 29$ ) über eine Studienperiode von 26 Wochen.

Es war beabsichtigt, durch die kontrollierte diätetischen Zufuhr während der 26-wöchigen Studienperiode bei allen Patienten die Phenylalaninblutspiegel in einem Bereich von  $120\text{--}360 \mu\text{mol/l}$  (definiert als  $\geq 120$  bis  $< 360 \mu\text{mol/l}$ ) aufrechtzuerhalten. War bei einem Patienten nach ungefähr 4 Wochen die Phenylalanintoleranz nicht um  $> 20\%$  gegenüber dem Studienbeginn angestiegen, wurde die Kuvandosis in einem einzigen Schritt auf 20 mg/kg/Tag erhöht.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die tägliche Behandlung mit 10 oder 20 mg/kg/Tag Kuvan plus phenylalaninrestriktiver Diät im Vergleich zu einer alleinigen diätetischen Phenylalaninrestriktion – unter Aufrechterhaltung der Phenylalaninblutspiegel im beabsichtigten Bereich ( $\geq 120$  bis  $< 360 \mu\text{mol/l}$ ) – zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der diätetischen Phenylalanintoleranz führte. Die eingestellte mittlere diätetische Phenylalanintoleranz lag in der Gruppe mit Kuvan plus phenylalaninrestriktiver Diät bei  $80,6 \text{ mg/kg/Tag}$  und war statistisch signifikant höher ( $p < 0,001$ ) als die eingestellte mittlere diätetische Phenylalanintoleranz in der Gruppe mit alleiniger diätetischer Phenylalaninrestriktion ( $50,1 \text{ mg/kg/Tag}$ ).

Begrenzte Studien sind bei Patienten im Alter unter 4 Jahren mit BH4-Mangel durchgeführt worden, dabei kam eine andere Formulierung des gleichen Wirkstoffes (Sapropterin) oder eine nicht zugelassene BH4-Zubereitung zum Einsatz.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Sapropterin wird nach oraler Gabe der aufgelösten Tablette resorbiert und die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) wird 3 bis 4 Stunden nach Nüchterneinnahme erreicht. Die Resorptionsrate und das Ausmaß der Resorption von Sapropterin werden durch Nahrung beeinflusst. Die Resorption von Sapropterin ist nach einer fettreichen, hochkalorigen Mahlzeit höher als nach Nüchterneinnahme, was im Durchschnitt zu 40–85 % höheren maximalen Blutspiegeln führt, die 4 bis 5 Stunden nach der Anwendung erreicht werden.

Die absolute Bioverfügbarkeit oder die Bioverfügbarkeit nach oraler Anwendung beim Menschen sind nicht bekannt.

### Verteilung

In präklinischen Studien wurde Sapropterin vornehmlich in die Nieren, die Nebennieren und in die Leber verteilt, was anhand von Gesamt- und reduzierten Biopterinkonzentrationen nachgewiesen wurde. In Ratten wurde nach der intravenösen Gabe von radioaktiv markiertem Sapropterin ein Übergang von Radioaktivität auf die Feten gefunden. Eine vollständige Ausscheidung des Biopterins in die Milch wurde bei Ratten nach intravenöser Applikation nachgewiesen. Keine Zunahme der Gesamtbiopterin-Konzentrationen, weder in den Feten noch in der Milch, zeigte sich bei Ratten nach oraler Gabe von 10 mg/kg Sapropterindihydrochlorid.

### Biotransformation

Sapropterindihydrochlorid wird primär in der Leber zu Dihydrobiopterin und Biopterin verstoffwechselt. Da Sapropterindihydrochlorid eine synthetisch hergestellte Variante des natürlich vorkommenden 6R-BH4 ist, kann man begründet davon ausgehen, dass es demselben Metabolismus unterliegt, inklusive der Rückbildung zu 6R-BH4.

### Elimination

Bei Ratten wird Sapropterindihydrochlorid nach intravenöser Applikation hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Nach oraler Applikation wird es hauptsächlich über den Faeces und nur eine kleine Menge mit dem Urin ausgeschieden.

### Populationspharmakokinetik

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Sapropterin bei Patienten in einem Altersbereich von Geburt bis 49 Jahren zeigte, dass das Körpergewicht die einzige Kovariable darstellt, die wesentlich die Clearance oder das Verteilungsvolumen beeinflusst.

### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Nach einer *In-vitro*-Studie besteht die Möglichkeit, dass Kuvan das P-Glykoprotein (P-gp) und *Breast Cancer Resistance*-Protein (BCRP) im Darm bei therapeutischer Dosierung hemmt. Die klinischen Implikationen dieser Ergebnisse sind nicht bekannt. Die gleichzeitige Gabe von Kuvan kann die systemische Belastung durch Arzneimittel erhöhen, die Substrate für P-gp oder BCRP sind. *In vitro* hemmte Sapropterin weder CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4/5, noch induzierte es CYP1A2, 2B6 oder 3A4/5.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie (ZNS, respiratorisch, kardiovaskulär, urogenital) und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten wurde nach chronischer oraler Gabe von Sapropterindihydrochlorid bei Expositionen, die der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis entsprachen oder etwas darüber lagen, eine erhöhte Inzidenz einer veränderten mikroskopischen Nierenmorphologie beobachtet.

Sapropterin erwies sich als schwach mutagen in Bakterienzellen und ein Anstieg von Chromosomenaberrationen wurde in Lungen- und Ovarialzellen des chinesischen Hamsters festgestellt. Sapropterin zeigte jedoch keine genotoxischen Effekte im *In-vitro* Test mit humanen Lymphozyten sowie auch in *In-vivo*-Maus-Mikronukleustests.

In einer Kanzerogenitätsstudie an Mäusen mit oraler Gabe in Dosierungen von bis zu 250 mg/kg/Tag (entspricht dem 12,5- bis 50-fachen des therapeutischen Dosisbereiches beim Menschen) wurde keine tumorigene Aktivität beobachtet.

Erbrechen wurde sowohl in den Studien zur Sicherheitspharmakologie als auch in den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe beobachtet. Das Erbrechen wird auf den pH-Wert der Lösung, die Sapropterin enthielt, zurückgeführt.

Es konnte kein klarer Anhaltspunkt für Teratogenität bei Ratten und Kaninchen bei Dosierungen, die ungefähr dem 3- und 10-fachen der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis, bezogen auf die Körperoberfläche, entsprachen, gefunden werden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (E421)  
Calciumhydrogenphosphat  
Crospovidon Typ A  
Ascorbinsäure (E300)  
Natriumstearyl fumarat  
Riboflavin (E101)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss. Die Flaschen sind mit einem Aluminiumverschluss versiegelt. Jede Flasche enthält einen kleinen Plastikbehälter mit Trockenmittel (Silicagel).

Jede Flasche enthält 30, 120 oder 240 Tabletten.

1 Flasche pro Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

### Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

### Handhabung

Die Patienten müssen angehalten werden, nicht die in der Flasche befindliche kleine Kapsel mit Trockenmittel zu schlucken.

Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. Dezember 2008  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. Dezember 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

Datum der letzten Überarbeitung: {MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“ ODER UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork  
Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“ ODER UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
UMKARTON UND FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kuvan 100 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen  
Sapropterindihydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Sapropterindihydrochlorid (entsprechend 77 mg Sapropterin).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen  
120 Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen  
240 Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen, nach dem Auflösen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Jede Flasche Kuvan enthält einen kleinen Plastikbehälter mit Trockenmittel (Silicagel). Der Behälter oder sein Inhalt dürfen nicht geschluckt werden.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.  
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

kuvan

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Kuvan 100 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Sapropterindihydrochlorid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kuvan und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Kuvan beachten?
3. Wie ist Kuvan einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kuvan aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Kuvan und wofür wird es angewendet?

Kuvan enthält den Wirkstoff Sapropterin. Dies ist eine synthetisch hergestellte Kopie einer körpereigenen Substanz, die Tetrahydrobiopterin (BH4) genannt wird. BH4 wird im Körper gebraucht, um eine Aminosäure namens Phenylalanin nutzen zu können, um daraus eine andere Aminosäure herstellen zu können, die Tyrosin heißt.

Kuvan wird zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie (HPA) oder der Phenylketonurie (PKU) bei Erwachsenen und Kindern jeden Alters angewandt. HPA und PKU führen zu abnorm hohen Phenylalaninblutspiegeln, was schädlich sein kann. Kuvan senkt diese Spiegel bei einigen Patienten, die auf BH4 ansprechen, und kann dazu beitragen, dass die Menge an Phenylalanin, die mit der Nahrung zugeführt werden kann, gesteigert werden kann.

Dieses Arzneimittel wird außerdem zur Behandlung einer angeborenen Erkrankung, des sog. BH4-Mangels, bei Erwachsenen und Kindern in jedem Alter eingesetzt, bei der der Körper nicht in der Lage ist, genügend BH4 herzustellen. Aufgrund der sehr niedrigen BH4-Spiegel kann Phenylalanin nicht richtig verwertet werden, und es kommt zum Anstieg seiner Konzentration, was schädliche Effekte nach sich zieht. Durch Ersatz von BH4, das der Körper nicht produzieren kann, mindert Kuvan den schädlichen Überschuss an Phenylalanin im Blut und steigert die Toleranz gegenüber mit der Nahrung zugeführtem Phenylalanin.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Kuvan beachten?

**Kuvan darf nicht eingenommen werden,**

wenn Sie allergisch gegen Sapropterin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Kuvan einnehmen, insbesondere:

- wenn Sie 65 Jahre oder älter sind

- wenn Sie Probleme mit Ihren Nieren oder Ihrer Leber haben
- wenn Sie krank sind. Eine Rücksprache mit Ihrem Arzt wird im Falle einer Erkrankung empfohlen, da die Phenylalaninblutspiegel dann ansteigen können
- wenn Sie zu Krampfanfällen neigen

Wenn Sie mit Kuvan behandelt werden, wird Ihr Arzt Ihr Blut untersuchen, um festzustellen, wie viel Phenylalanin und Tyrosin es enthält. Sofern erforderlich, wird er beschließen, Ihre Kuvandosis oder Ihre Diät anzupassen.

Sie müssen, wie von Ihrem Arzt empfohlen, Ihre Diät fortführen. Verändern Sie Ihre Diät nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt. Auch wenn Sie Kuvan einnehmen, können bei Ihnen schwere neurologische Störungen auftreten, falls Ihre Phenylalaninblutspiegel nicht richtig eingestellt sind. Während Ihrer Behandlung mit Kuvan wird Ihr Arzt die Phenylalaninspiegel in Ihrem Blut weiterhin häufig überprüfen, **um sicherzustellen, dass Ihre Phenylalaninblutspiegel weder zu hoch noch zu niedrig sind.**

### **Einnahme von Kuvan zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies gilt insbesondere für folgende Arzneimittel:

- Levodopa (angewandt zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit)
- Arzneimittel zur Krebsbehandlung (z. B. Methotrexat)
- Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen (z. B. Trimethoprim)
- Arzneimittel zur Gefäßerweiterung (wie Glyceroltrinitrat (GTN), Isosorbiddinitrat (ISDN), Nitroprussidnatrium (SNP), Molsidomin, Minoxidil).

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind wird Ihnen Ihr Arzt sagen, wie Sie Ihre Phenylalaninspiegel angemessen kontrollieren. Wenn der Phenylalaninspiegel vor oder nach Beginn der Schwangerschaft nicht strikt überwacht wird, kann dies schädlich für Sie und Ihr Kind sein. Ihr Arzt wird die diätetische Beschränkung der Phenylalaninaufnahme vor und während der Schwangerschaft überwachen.

Wenn die strenge Diät die Phenylalaninspiegel in Ihrem Blut nicht ausreichend absenkt wird Ihr Arzt abwägen, ob Sie dieses Arzneimittel einnehmen müssen.

Während der Stillzeit sollen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist nicht zu erwarten, dass Kuvan die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Kuvan**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Kuvan einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### PKU

Die empfohlene Anfangsdosis von Kuvan bei Erwachsenen und Kindern mit PKU beträgt 10 mg pro kg Körpergewicht. Nehmen Sie die Tabletten zur Herstellung einer Lösung einmal täglich ein,

zusammen mit einer Mahlzeit, um die Resorption zu steigern, und immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens. Ihr Arzt wird eventuell Ihre Dosis anpassen, üblicherweise zwischen 5 und 20 mg pro kg Körpergewicht pro Tag, abhängig von Ihrer Situation.

#### BH4-Mangel

Die empfohlene Anfangsdosis von Kuvan bei Erwachsenen und Kindern mit BH4-Mangel beträgt 2 bis 5 mg pro kg Körpergewicht. Nehmen Sie die Tabletten zur Herstellung einer Lösung einmal täglich mit einer Mahlzeit ein, um die Resorption zu steigern, und immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens. Ihr Arzt wird eventuell Ihre Dosis anpassen, bis zu 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag, abhängig von Ihrer Situation. Gegebenenfalls muss die Tagesdosis in 2 oder 3 Dosen über den Tag verteilt werden, um den besten therapeutischen Effekt zu erreichen.

Die unten stehende Tabelle zeigt beispielhaft, wie eine richtige Dosis berechnet wird:

Körpergewicht (kg)	Anzahl der Tabletten (Kuvan-Dosis 10 mg/kg)	Anzahl der Tabletten (Kuvan-Dosis 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

#### Art der Anwendung

##### Anwendung bei allen Patienten

Geben Sie, wie unten genau beschrieben, die verordnete Anzahl Tabletten in ein Glas oder einen Becher mit Wasser und rühren Sie so lange, bis sich diese aufgelöst haben.

Es kann einige Minuten dauern, bis sich die Tabletten aufgelöst haben. Um das Auflösen der Tabletten zu beschleunigen, können Sie sie zerkleinern. In der Lösung können kleine Teilchen sichtbar sein, die jedoch nicht die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinträchtigen. Trinken Sie die zubereitete Lösung von Kuvan zusammen mit einer Mahlzeit, immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens, innerhalb von 15 bis 20 Minuten nach Zubereitung.

Schlucken Sie nicht die Kapsel mit Trockenmittel, die sich in der Flasche befindet.

##### *Anwendung bei Erwachsenen*

Geben Sie die Tabletten in ein Glas oder einen Becher mit Wasser (120 bis 240 ml) und rühren Sie so lange, bis sie sich aufgelöst haben.

##### *Anwendung bei Kindern mit einem Gewicht über 20 kg*

Geben Sie die verordnete Anzahl an Tabletten in ein Glas oder einen Becher (mit bis zu 120 ml) Wasser und rühren Sie so lange, bis sie sich aufgelöst haben.

##### *Anwendung bei Kindern mit einem Gewicht bis zu 20 kg*

Die Kuvan-Dosis berechnet sich nach dem Körpergewicht, das sich mit dem Wachstum Ihres Kindes verändert. Ihr Arzt informiert Sie darüber:

- wie viele Kuvan-Tabletten Sie für eine Dosis benötigen,
- wie viel Wasser für das Auflösen einer Kuvan-Dosis erforderlich ist,
- wie viel Lösung Sie Ihrem Kind geben müssen, damit es die verordnete Dosis erhält.

Ihr Kind sollte die zubereitete Kuvan-Lösung zusammen mit einer Mahlzeit, immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens, trinken. Geben Sie Ihrem Kind die verordnete Menge an Lösung innerhalb von 15 bis 20 Minuten nach Zubereitung. Können Sie Ihrem Kind die Dosis nicht innerhalb von 15 bis 20 Minuten nach dem Auflösen der Tabletten geben, schütten Sie das nicht verwendete Arzneimittel weg. Sie müssen dann eine neue Lösung zubereiten, da eine nicht verwendete Lösung nach Ablauf von 20 Minuten nicht mehr verabreicht werden darf.

### *Benötigte Gegenstände für die Zubereitung und Gabe der Kuvan-Dosis für Ihr Kind*

- Die für eine Dosis erforderliche Anzahl an Kuvan-Tabletten.
- Ein Messbecher mit Markierungen bei 20, 40, 60 und 80 ml.
- Ein Glas oder ein Becher.
- Ein kleiner Löffel bzw. ein sauberes Gerät zum Umrühren.
- Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (orale Dosierspritze) (mit 1-ml-Markierungen) (eine 10-ml-Spritze für die Gabe einer Dosis von bis zu 10 ml oder eine 20-ml-Spritze für die Gabe einer Dosis von mehr als 10 ml).

Fragen Sie Ihren Arzt nach dem Messbecher für das Auflösen der Tabletten und nach der oralen 10-ml- oder 20-ml-Dosierspritze, falls Ihnen diese Gegenstände nicht vorliegen.

Legen Sie die verordnete Anzahl an Tabletten in den Messbecher und fügen Sie die von Ihrem Arzt angegebene Menge Wasser hinzu (zum Beispiel 20 ml für das Auflösen einer Kuvan-Tablette). Vergewissern Sie sich, dass die Flüssigkeitsmenge der von Ihrem Arzt verordneten Menge entspricht. Rühren Sie die Mischung mit einem kleinen Löffel bzw. einem sauberen Gerät, bis sich die Tabletten aufgelöst haben.

Falls Ihr Arzt Sie angewiesen hat, Ihrem Kind nur einen Teil der Lösung zu geben, halten Sie die Spitze der oralen Dosierspritze in den Messbecher. Entnehmen Sie die von Ihrem Arzt verordnete Menge, indem Sie langsam den Kolben zurückziehen. Überführen Sie dann die gesamte Lösung aus der Dosierspritze in ein Glas oder einen Becher für die Einnahme, indem Sie langsam den Kolben wieder hineindrücken. Wenn Ihr Arzt Sie beispielsweise angewiesen hat, zwei Kuvan-Tabletten in 40 ml Wasser aufzulösen und Ihrem Kind 30 ml zu geben, müssen Sie die orale 20-ml-Dosierspritze zweimal verwenden, um 30 ml [z. B. 20 ml + 10 ml] Kuvan-Lösung aufzuziehen und in ein Glas oder einen Becher für die Einnahme zu überführen. Verwenden Sie eine orale 10-ml-Dosierspritze für die Gabe einer Dosis von bis zu 10 ml oder eine 20-ml-Dosierspritze für die Gabe einer Dosis von mehr als 10 ml.

Falls Ihr Kind zu klein ist, um aus einem Glas oder Becher zu trinken, können Sie die aufgelöste Kuvan-Zubereitung direkt mit der oralen Dosierspritze geben. Entnehmen Sie das verordnete Lösungsvolumen aus dem Messbecher und führen Sie die Spitze der oralen Dosierspritze in den Mund Ihres Kindes. Halten Sie die orale Dosierspritze gegen die Innenseite einer Wange. Drücken Sie den Kolben langsam nach unten, sodass immer nur eine kleine Menge austritt, bis die gesamte Lösung in der oralen Dosierspritze verabreicht ist.

Jede nicht verabreichte Lösung ist zu entsorgen. Ziehen Sie den Kolben aus dem Zylinder der oralen Dosierspritze. Waschen Sie beide Teile der oralen Dosierspritze und den Messbecher mit warmem Wasser und lassen Sie sie an der Luft trocknen. Wenn die orale Dosierspritze trocken ist, schieben Sie den Kolben wieder in den Zylinder. Bewahren Sie die orale Dosierspritze und den Messbecher bis zur nächsten Anwendung auf.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Kuvan eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge Kuvan eingenommen haben, als verordnet, könnte dies zu Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Schwindel führen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine höhere Dosis Kuvan eingenommen haben als verordnet.

### **Wenn Sie die Einnahme von Kuvan vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein.

### **Wenn Sie die Einnahme von Kuvan abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Kuvan nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da dadurch Ihr Phenylalaninblutspiegel ansteigen kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es wurde über einige wenige Fälle von allergischen Reaktionen (wie Hautausschlag und schwere Reaktionen) berichtet. Ihre Häufigkeit ist unbekannt (die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Wenn Sie an roten, juckenden, erhabenen Stellen auf der Haut (Quaddeln), einer laufenden Nase, an schnellem oder unregelmäßigem Puls, einem Anschwellen von Zunge und Rachen, unter Niesen, Keuchen, schweren Atembeschwerden oder Schwindelgefühl leiden, ist bei Ihnen möglicherweise eine schwere allergische Reaktion auf das Arzneimittel aufgetreten. Wenn Sie diese Symptome bemerken, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Patienten betreffen)  
Kopfschmerzen oder laufende Nase.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)  
Halsschmerzen, verstopfte Nase, Husten, Durchfall, Erbrechen, Magenschmerzen und ein zu niedriger Phenylalaninspiegel bei Bluttests (siehe Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen).

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist Kuvan aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

#### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

##### **Was Kuvan enthält**

- Der Wirkstoff ist Sapropterindihydrochlorid. Jede Tablette enthält 100 mg Sapropterindihydrochlorid (entsprechend 77 mg Sapropterin).
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E421), Calciumhydrogenphosphat, Crospovidon Typ A, Ascorbinsäure (E300), Natriumstearylfumarat, und Riboflavin (E101).

**Wie Kuvan aussieht und Inhalt der Packung**

Kuvan 100 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen sind fast weiß bis hellgelb mit der Prägung „177“ auf einer Tablettenseite.

Es ist erhältlich in Flaschen mit kindergesichertem Verschluss mit 30, 120 oder 240 Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. Jede Flasche enthält einen kleinen Plastikbehälter mit Trockenmittel (Silicagel).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork  
Irland

**Hersteller**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork  
Irland

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.