

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kuvan 100 mg oppløselige tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver oppløselige tablett inneholder 100 mg sapropterindihydroklorid (tilsvarende 77 mg sapropterin).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Oppløselig tablett

Off-white til lys gul løselig tablett med "177" trykket på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kuvan er indisert for behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre med fenylketonuri (PKU) som har vist respons på slik behandling (se pkt. 4.2).

Kuvan er også indisert for behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos voksne og barn i alle aldre med tetrahydrobiopterin (BH4) mangel som har vist respons på slik behandling (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Kuvan må initieres og overvåkes av lege med erfaring med behandling av PKU og BH4-mangel.

Aktiv bruk av kostplan over fenylalanininntak og samlet proteininntak kreves mens man bruker dette legemidlet for å sikre adekvat kontroll av fenylalaninnivået i blodet og ernæringsbalansen.

Siden HPA på grunn av enten PKU eller BH4-mangel er en kronisk tilstand, er Kuvan tilsiktet langtidsbruk straks respons er påvist. Det finnes imidlertid begrenset data når det gjelder langtidsbruk med dette legemidlet.

Dosering

PKU

Startdosen med Kuvan hos voksne og barn med PKU er 10 mg/kg kroppsvekt én gang daglig. Dosen justeres, vanligvis mellom 5 og 20 mg/kg/dag, for å oppnå og vedlikeholde adekvate fenylalaninnivåer i blodet som er definert av legen.

BH4-mangel

Startdosen med Kuvan hos voksne og barn med BH4-mangel er 2 til 5 mg/kg kroppsvekt total daglig dose. Dosene kan justeres opp til totalt 20 mg/kg per dag.

Kuvan finnes som 100 mg tabletter. Den daglige dosen beregnes etter kroppsvekt og skal avrundes til nærmeste 100 mg. Eksempelvis skal en beregnet dose på 401 til 450 mg rundes ned til 400 mg, tilsvarende 4 tabletter. En beregnet dose på 451 mg til 499 mg skal rundes opp til 500 mg, tilsvarende 5 tabletter.

Dosejustering

Behandling med sapropterin kan redusere fenylalaninnivået i blodet til under det ønskede terapeutiske nivået. For å oppnå og opprettholde fenylalaninnivået i blodet innenfor det ønskede terapeutiske området kan det være nødvendig å justere Kuvan-dosen eller fenylalanininntaket gjennom dietten.

Det skal tas prøver av fenylalaninnivået og tyrosinnivået i blodet, spesielt hos barn, én til to uker etter hver dosejustering, etterfulgt av jevnlig kontroll, under tilsyn av behandlende lege.

Dersom det observeres utilstrekkelig kontroll av fenylalaninnivået i blodet under behandling med Kuvan, skal pasientens etterlevelse av forskrevet behandling og kosthold gjennomgås før dosejustering av sapropterin skal vurderes.

Seponering av behandlingen skal bare skje under veiledning av en lege. Det kan kreve hyppigere kontroller da fenylalaninnivået i blodet kan øke. Det kan bli nødvendig å endre kosten for å opprettholde fenylalaninnivået i blodet innen det ønskede terapeutiske området.

Responsbestemmelse

Det er spesielt viktig å initiere behandling så tidlig som mulig for å unngå ikke reversible kliniske manifestasjoner av nevrologiske forstyrrelser hos barn, og kognitive mangler og psykiatriske forstyrrelser hos voksne, på grunn av vedvarende forhøyninger av fenylalanin i blodet.

Respons på legemidlet bestemmes ved reduksjon av fenylalanin i blodet. Fenylalaninnivået i blodet bør kontrolleres før administrering av Kuvan, samt etter 1 ukes bruk med anbefalt startdose. Dersom reduksjonen av fenylalaninnivået i blodet ikke er tilfredsstillende, kan dosen økes ukentlig til maksimalt 20 mg/kg/dag med fortsatt ukentlig overvåkning av fenylalaninnivået i blodet over en periode på en måned. Fenylalanininntaket gjennom dietten bør opprettholdes på et konstant nivå gjennom denne perioden.

En tilfredsstillende respons defineres som $\geq 30\%$ reduksjon av fenylalaninnivået i blodet eller oppnåelse av det terapeutiske målet for fenylalanin i blodet, definert for hver enkelt pasient av behandlende lege. Pasienter som ikke når dette responsnivået innen den beskrevne testperioden på en måned, skal vurderes som ikke-respondere. Disse pasientene bør ikke behandles med Kuvan, og administrasjon av Kuvan bør seponeres.

Når følsomhet for dette legemidlet er fastslått, kan dosen justeres innenfor området 5 til 20 mg/kg/dag, avhengig av behandlingsrespons.

Det anbefales å ta prøver av fenylalaninnivået og tyrosinnivået i blodet en eller to uker etter hver dosejustering, etterfulgt av jevnlig kontroll under tilsyn fra behandlende lege. Pasienter som behandles med Kuvan må fortsette med en streng fenylalanindiett og gjennomgå regelmessige kliniske vurderinger (som kontroll av fenylalaninnivået og tyrosinnivået i blodet, inntak av næringsstoff, og psykomotorisk utvikling).

Spesiell populasjon

Eldre

Sikkerhet og effekt av Kuvan hos pasienter over 65 år har ikke blitt fastslått. Det må utvises forsiktighet ved forskrivning til eldre pasienter.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av Kuvan hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon har ikke blitt fastslått. Det må utvises forsiktighet ved forskrivning til slike pasienter.

Pediatrik populasjon

Doseringen er den samme for voksne, barn og ungdom.

Administrasjonsmåte

Kuvan-tablettene skal gis sammen med et måltid for å øke absorpsjonen.

Pasienter med PKU skal gis Kuvan som en enkeltdose til samme tid hver dag, fortrinnsvis om morgenen.

Hos pasienter med BH4-mangel skal den totale daglige dosen fordeles inn i 2 eller 3 doser fordelt utover dagen.

Pasienter skal gjøres oppmerksomme på at kapselen med tørkemiddel som er i boksen ikke skal svelges.

Det forskrevne antall tabletter skal legges i et glass eller i et målebeger med vann. Tablettene løses opp ved omrøring. Det kan ta noen få minutter før tablettene er oppløst. For at tablettene skal løses opp raskere kan de knuses. Små partikler kan være synlige i oppløsningen og vil ikke påvirke effekten av legemidlet. Oppløsningen skal drikkes innen 15–20 minutter.

Pasienter over 20 kg kroppsvekt

Det forskrevne antall tabletter skal legges i et glass eller i et målebeger med 120 til 240 ml vann. Tablettene løses opp ved omrøring.

Barn opp til 20 kg kroppsvekt

Måleutstyret som kreves for dosering av barn opp til 20 kg kroppsvekt (dvs. målebeger med doseringsmerker for 20, 40, 60 og 80 ml; 10 ml og 20 ml oralsprøyter med 1 ml doseringsmerker) følger ikke med i pakningen med Kuvan. Dette utstyret leveres til spesialiserte pediatriske sentere for medfødt stoffskiftefeil, slik at det kan deles ut til pasientenes omsorgspersoner.

Avhengig av dosen (i mg/kg/dag) skal korrekt antall tabletter løses opp i den mengden vann som er angitt i tabellene 1-4. Mengden oppløsning som skal administreres beregnes i henhold til den forskrevne totale daglige dosen. De forskrevne antall tabletter for en dose på 2, 5, 10 og 20 mg/kg/dag skal legges i et målebeger med doseringsmerker for 20, 40, 60 og 80 ml. Tilsett den mengden med vann som er angitt i tabellene 1-4, og rør om til tablettene er oppløst.

Dersom kun en del av oppløsningen skal administreres, skal en oralsprøyte brukes for å trekke opp mengden med oppløsning som skal administreres. Oppløsningen kan deretter helles i et annet målebeger for administrering av legemidlet. For små barn kan det anvendes en oralsprøyte. En 10 ml oralsprøyte bør brukes for administrering av mengder ≤ 10 ml og en 20 ml oralsprøyte for administrering av mengder > 10 ml.

Tabell 1: Doseringstabell 2 mg/kg pr. dag for barn som veier opp til 20 kg

Vekt (kg)	Total dose (mg/dag)	Antall tabletter som skal løses opp (gjelder kun for styrke 100 mg)	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (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

*Gjenspeiler mengden total daglig dose.

Kast ubrukt løsning innen 20 minutter etter at tablettene løses opp.

Tabell 2: Doseringstabell 5 mg/kg pr. dag for barn som veier opp til 20 kg

Vekt (kg)	Total dose (mg/dag)	Antall tabletter som skal løses opp (gjelder kun for styrke 100 mg)	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (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

*Gjenspeiler mengden total daglig dose.

Kast ubrukt løsning innen 20 minutter etter at tablettene løses opp.

Tabell 3: Doseringstabell 10 mg/kg pr. dag for barn som veier opp til 20 kg

Vekt (kg)	Total dose (mg/dag)	Antall tabletter som skal løses opp (gjelder kun for styrke 100 mg)	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (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

*Gjenspeiler mengden total daglig dose.

Kast ubrukt løsning innen 20 minutter etter at tablettene løses opp.

Tabell 4: Doseringstabell 20 mg/kg pr. dag for barn som veier opp til 20 kg

Vekt (kg)	Total dose (mg/dag)	Antall tabletter som skal løses opp (gjelder kun for styrke 100 mg)	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (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

*Gjenspeiler mengden total daglig dose.

Kast ubrukt løsning innen 20 minutter etter at tablettene løses opp.

Stempelet skal fjernes fra oralsprøytenes sylindere for rengjøring. Begge delene av oralsprøyten og målebegeret skal vaskes med varmt vann og lufttørkes. Når oralsprøyten er tørr, skal stempelet settes tilbake i sylindere. Oralsprøyten og målebegeret skal oppbevares til neste bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kosthold

Pasienter som behandles med Kuvan må fortsatt gå på en begrenset fenylalanindiett og regelmessig gjennomgå kliniske målinger (som kontroll av fenylalanin- og tyrosinnivået i blodet, næringsinntak og psykomotorisk utvikling).

Lave fenylalanin- og tyrosinnivåer i blodet

Vedvarende eller tilbakevendende dysfunksjon i den metabolske reaksjonsveien fenylalanin - tyrosin dihydrokxy-L-fenylalanin (DOPA), kan resultere i utilstrekkelig proteinsyntese og neurotransmittantsyntese i kroppen. For lavt nivå av fenylalanin og tyrosin i blodet over lang tid i spedbarnsalderen er forbundet med svekket nevrologisk utvikling. Aktiv oppfølging av fenylalanininntaket gjennom dietten, samt totalt inntak av proteiner, kreves for å sikre adekvat kontroll av fenylalanin- og tyrosinnivået i blodet og ernæringsbalansen.

Helseforstyrrelser

Konsultasjon hos lege er anbefalt ved sykdom da fenylalaninnivået i blodet kan øke.

Krampeanfalle

Forsiktighet bør utvises ved forskriving av Kuvan til pasienter som behandles med levodopa. Tilfeller av kramper, forverring av kramper, økt eksitabilitet og irritabilitet er observert ved administrasjon av levodopa sammen med sapropterin hos pasienter med BH4-mangel (se pkt. 4.5).

Seponering av behandling

Tilbakefall, definert som en økning av fenylalaninnivå i blodet til nivå som er høyere enn nivået før behandling, kan oppstå ved opphør av behandling.

Det er begrensede data vedrørende langtidsbruk av Kuvan.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Selv om samtidig administrasjon av dihydrofolatreduktasehemmere (f. eks metotreksat, trimetoprim) ikke er studert, kan slike legemidler forstyrre BH4-metabolismen. Forsiktighet er anbefalt ved bruk av slike legemidler mens man bruker Kuvan.

BH4 er en kofaktor for nitrogenoksydsyntetase. Forsiktighet er anbefalt ved samtidig bruk av Kuvan og alle legemidler som kan gi vasodilatasjon, inkludert de som administreres topikalt, ved å påvirke nitrogenoksid (NO) metabolismen eller -funksjonen, inkludert klassiske NO-donorer (f. eks

glyceroltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin), fosfodiesterase type 5 (PDE-5) hemmere og minoksidil.

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Kuvan til pasienter som behandles med levodopa. Tilfeller av kramper, forverring av kramper, økt eksitabilitet og irritabilitet er observert ved administrasjon av levodopa sammen med sapropterin hos pasienter med BH4-mangel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av Kuvan hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Tilgjengelige sykdomsrelaterte maternale og/eller embryoføtale risikodata fra en moderat mengde graviditeter og levende fødsler (mellom 300-1000) hos PKU-affiserte kvinner i Maternal Phenylketonuria Collaborative Study viste at ukontrollerte fenylalaninnivåer over 600 µmol/l er assosiert med en svært høy forekomst av nevrologiske avvik, hjerte- og vekstavvik og ansiktsmisdannelse.

Nivået av fenylalanin i blodet hos moren må derfor kontrolleres nøye før og under graviditet. Dersom fenylalaninnivået hos moren ikke kontrolleres nøye før og under graviditeten, kan dette skade moren og fosteret. Restriksjoner i inntak av fenylalanin gjennom diett før og under graviditeten etter veiledning fra lege, er første valg av behandling i denne pasientgruppen.

Bruk av Kuvan bør kun vurderes dersom streng diett ikke reduserer fenylalaninnivået i blodet tilstrekkelig. Forsiktighet må utføres ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Det er ikke kjent om sapropterin eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Kuvan skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det ble ikke observert noen effekter av sapropterin på mannlig eller kvinnelig fertilitet under prekliniske studier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kuvan har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Omtrent 35 % av de 579 pasientene i alderen 4 år og over som fikk behandling med sapropterindihydroklorid (5 til 20 mg/kg/dag) i de kliniske studiene med Kuvan, opplevde bivirkninger. De vanligste rapporterte bivirkningene er hodepine og rennende nese.

Omtrent 30 % av de 27 barna i alderen under 4 år, som fikk behandling med sapropterindihydroklorid (10 eller 20 mg/kg/dag) i ytterligere en klinisk studie, opplevde bivirkninger. De vanligste rapporterte bivirkningene er redusert aminosyrenivå (hypofenylalaninemi), oppkast og rhinitt.

Bivirkningstabell

I de pivotale kliniske studiene for Kuvan, er følgende bivirkninger registrert.

De følgende definisjonene gjelder for frekvensterminologi som brukes heretter:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert alvorlige allergiske reaksjoner) og utslett.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Hypofenylalaninemi

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært vanlige: Rennede nese

Vanlige: Faryngolaryngeale smerter, nesetetthet, hoste

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Diaré, oppkast, abdominalsmerter

Pediatrisk populasjon

Bivirkningenes frekvens, type og alvorlighetsgrad hos barn var i hovedsak lik som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Hodepine eller svimmelhet er blitt rapportert etter administrasjon av sapropterindihydroklorid over anbefalt maksimaldose på 20 mg/kg/dag. Overdose skal behandles symptomatisk. Et forkortet QT-intervall (-8,32 msek) ble observert i en studie med en enkel supratherapeutisk dose på 100 mg/kg (5 ganger den maksimale anbefalte dosen). Dette bør man ta hensyn til hos pasienter som allerede har forkortet QT-intervall (f.eks. pasienter med familiær kort QT-syndrom).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX07

Virkningsmekanisme

Hyperfenylalaninemi (HPA) diagnostiseres som en unormal økning av fenylalaninnivået i blodet, og skyldes vanligvis autosomale recessive mutasjoner i genene som koder for fenylalaninhydroksylaseenzymet (ved fenylketonuri, PKU) eller enzymer i 6R-tetrahydrobiopterin

(6R-BH4) biosyntese eller regenerasjon (ved BH4-mangel). BH4-mangel er en sykdomsgruppe som oppstår fra mutasjoner eller deleasjoner i genene som koder for ett av de fem enzymene som er involvert i biosyntesen eller regenerasjon av BH4. I begge tilfeller kan ikke fenylalanin effektivt omdannes til aminosyren tyrosin, noe som fører til økt fenylalanin-nivå i blodet.

Sapropterin er en syntetisk versjon av det naturlig forekommende 6R-BH4, som er en kofaktor til hydroksylaser for fenylalanin, tyrosin eller tryptofan.

Målsettingen for å gi Kuvan til pasienter med BH4-følsom PKU, er å fremme aktivitet av defekt fenylalaninhydroksylase og dermed øke eller gjenopprette den oksidative metabolismen av fenylalanin tilstrekkelig til å redusere eller opprettholde fenylalaninnivået i blodet, forhindre eller redusere videre fenylalaninakkumulering og øke toleransen av fenylalanininntak gjennom diett. Målsettingen for å gi Kuvan til pasienter med BH4-mangel er å erstatte underskuddet av BH4 og dermed gjenopprette aktiviteten til fenylalaninhydroksylase.

Klinisk effekt

Det kliniske utviklingsprogrammet i fase III for Kuvan inkluderte 2 randomiserte, placebokontrollerte studier med pasienter med PKU. Resultatene fra disse studiene viste Kuvans effekt når det gjelder reduksjon av fenylalaninnivået i blodet og til å øke fenylalanintoleransen i dietten.

Hos 88 pasienter med dårlig kontrollert PKU og forhøyet fenylalaninnivå i blodet ved screening, reduserte sapropterindihydroklorid 10 mg/kg/dag signifikant fenylalaninnivået i blodet sammenlignet med placebo. Ved baseline var fenylalaninnivået i blodet tilsvarende i gruppen behandlet med Kuvan og gruppen behandlet med placebo, med middelverdi \pm SD baseline-fenylalaninnivå i blodet på henholdsvis 843 ± 300 $\mu\text{mol/l}$ og 888 ± 323 $\mu\text{mol/l}$. Middelverdien \pm SD for reduksjon av fenylalaninnivået i blodet fra baseline ved slutten av studieperioden på 6 uker, var 236 ± 257 $\mu\text{mol/l}$ for gruppen behandlet med sapropterin ($n=41$) sammenlignet med en økning på $2,9 \pm 240$ $\mu\text{mol/l}$ for gruppen behandlet med placebo ($n=47$) ($p < 0,001$). For pasienter med baseline-fenylalaninnivå i blodet ≥ 600 $\mu\text{mol/l}$, hadde 41,9 % (13/31) av pasientene behandlet med sapropterin og 13,2 % (5/38) av pasientene behandlet med placebo fenylalaninnivåer i blodet < 600 $\mu\text{mol/l}$ i slutten av studieperioden på 6 uker ($p=0,012$).

I en separat 10-ukers, placebokontrollert studie, ble 45 PKU-pasienter med fenylalaninnivå i blodet kontrollert med en stabil diett med begrenset inntak av fenylalanin (fenylalanin i blodet ≤ 480 $\mu\text{mol/l}$ ved innskriving) randomisert 3:1 til behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag ($n=33$) eller placebo ($n=12$). Etter 3 uker med sapropterindihydrokloridbehandling 20 mg/kg/dag, var fenylalaninnivået i blodet signifikant redusert. Middelverdi \pm SD for reduksjon fra baseline-fenylalaninnivået i blodet i denne gruppen var 149 ± 134 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Etter 3 uker fortsatte pasientene i både sapropterin- og placebobehandlingsgruppene på den begrensede fenylalanindietten og daglig diettinntak av fenylalanin ble økt eller redusert ved bruk av standardiserte fenylalanintilskudd med et mål om å opprettholde fenylalaninnivået i blodet på < 360 $\mu\text{mol/l}$. Det var en signifikant forskjell i toleranse for fenylalanin gjennom diettinntak i gruppen behandlet med sapropterindihydroklorid sammenlignet med placebogruppen. Middelverdien \pm SD for økning av toleransen for fenylalanin i kosten var $17,5 \pm 13,3$ mg/kg/dag for gruppen behandlet med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, sammenlignet med $3,3 \pm 5,3$ mg/kg/dag for placebogruppen ($p=0,006$). For gruppen behandlet med sapropterin var middelverdien \pm SD for total toleranse for fenylalanin i kosten $38,4 \pm 21,6$ mg/kg/dag under behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, sammenlignet med $15,7 \pm 7,2$ mg/kg/dag før behandling.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet, effekt og populasjonsfarmakokinetikk av Kuvan ble undersøkt i en multisenter, åpen, randomisert, kontrollert studie hos barn < 4 år med en bekreftet PKU-diagnose. 56 pediatriske PUK-pasienter < 4 år ble randomisert 1:1 for å få enten 10 mg/kg/dag Kuvan pluss en diett med begrenset inntak av fenylalanin (n=27), eller bare en diett med begrenset fenylalanin (n=29) i en studieperiode på 26 uker.

Formålet var at alle pasientene opprettholdt fenylalaninnivået i blodet innenfor et område på 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (definert som ≥ 120 til < 360 $\mu\text{mol/l}$) gjennom et regulert kosthold i den 26 uker lange studieperioden. Hvis en pasients fenylalanintoleranse ikke hadde økt med $> 20\%$ *versus* baseline etter ca. 4 uker, ble dosen av Kuvan økt til 20 mg/kg/dag i et enkelt trinn.

Resultatene fra denne studien viser at daglig dosering med 10 eller 20 mg/kg/dag Kuvan pluss en diett med begrenset fenylalanin førte til statistisk signifikante forbedringer i fenylalanintoleransen i kosten sammenlignet med en diett med begrenset fenylalanin alene. Fenylalaninnivået i blodet ble opprettholdt innenfor målområdet (≥ 120 til < 360 $\mu\text{mol/l}$). Den justerte gjennomsnittlige fenylalanintoleransen i kosten i gruppen med Kuvan pluss en diett med begrenset fenylalanin var 80,6 mg/kg/dag, og var statistisk signifikant større ($p < 0,001$) enn den justerte gjennomsnittlige fenylalanintoleransen i kosten i gruppen med bare kostholdbasert fenylalaninbehandling alene (50,1 mg/kg/dag).

Begrensede studier er blitt utført på barn under 4 år med BH4-mangel med bruk av en annen formulering av det samme virkestoffet (sapropterin) eller et uregistrert preparat med BH4.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Sapropterin absorberes etter oral administrasjon av en oppløst tablett, og den maksimale blodkonsentrasjonen (C_{max}) oppnås 3–4 timer etter dosering ved faste. Hastigheten og omfanget av sapropterinabsorpsjonen påvirkes av kosten. Sapropterinabsorpsjonen er høyere etter et fett- og kaloririkt måltid sammenlignet med etter faste, og resulterer i en gjennomsnittlig høyere blodkonsentrasjon på 40–85 % som oppnås 4–5 timer etter administrasjon.

Absolutt biotilgjengelighet eller biotilgjengelighet for mennesker etter oral administrasjon er ikke kjent.

Distribusjon

I prekliniske studier ble sapropterin primært distribuert til nyrene, binyrene og leveren, bestemt av verdier på total og redusert biopterinkonsentrasjon. Hos rotter var radioaktivitet funnet i fosteret etter administrasjon av intravenøs radiomerket sapropterin. Utskillelse av total biopterin i morsmelk ble påvist hos rotter etter intravenøs administrasjon. Det ble ikke påvist økning i total biopterinkonsentrasjon verken hos foster eller i morsmelk hos rotter etter oral administrasjon av 10 mg/kg sapropterindihydroklorid.

Biotransformasjon

Sapropterindihydroklorid metaboliseres primært i leveren til dihydrobiopterin og biopterin. Siden sapropterindihydroklorid er en syntetisk versjon av det naturlig forekommende 6R-BH4, er det rimelig å forvente at det metaboliseres likt, inkludert regenerasjon av 6R-BH4.

Eliminasjon

Hos rotter elimineres sapropterindihydroklorid hovedsakelig via urinen etter intravenøs administrasjon. Etter oral administrasjon elimineres det hovedsakelig gjennom feces, og en liten del elimineres via urinen.

Populasjonsfarmakokinetikk

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av sapropterin som omfattet pasienter fra fødsel til 49 års alder viste at kroppsvekten er den eneste kovariansen som har en betydelig effekt på clearance eller distribusjonsvolum.

Legemiddelinteraksjon

Basert på en *in vitro* studie, finnes det en mulighet for at Kuvan hemmer p-glykoprotein (P-gp) og brystkreft resistensprotein (BCRP) i tarmen ved terapeutiske doser. De kliniske følgene av disse funnene er ikke kjent. Samtidig administrasjon av Kuvan kan potensielt øke systemisk eksponering for legemidler som er substrater for P-gp eller BCRP. Sapropterin hemmet ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5 og induerte heller ikke CYP1A2, 2B6 eller 3A4/5 *in vitro*.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi (CNS, respirasjon, kardiovaskulær, urogenital) og reproduksjonstoksisitet.

Det ble observert økt forekomst av forandringer i renal mikroskopisk morfologi (basofili i samletubuli) hos rotter etter kronisk oral administrasjon med sapropterindihydroklorid ved eksponering ved eller litt over den høyest anbefalte dosen for mennesker.

Sapropterin viste seg å være svakt mutagent i bakterieceller, og en økning i kromosomavvik ble påvist i lunge- og ovarieceller hos kinesiske hamstre. Det er likevel ikke vist at sapropterin er gentoksisk i *in vitro* tester med humane lymfocytter eller i *in vivo* mikronucleus tester på mus.

Ingen tumoraktig aktivitet ble observert i en oral karsinogenitetsstudie hos mus som fikk doser opp til 250 mg/kg/dag (12,5 til 50 ganger den humane terapeutiske dosen).

Brekninger er observert i både sikkerhetsfarmakologi- og gjentatte dose toksisitetsstudier. Brekninger antas å være relatert til pH i løsningen som inneholder sapropterin.

Det er ikke funnet klare bevis for teratogen aktivitet hos rotter og kaniner ved doser på ca. 3 til 10 ganger mer enn maksimalt anbefalt dose til mennesker, basert på kroppsoverflateareal.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol (E421)
Kalsiumhydrogenfosfat, vannfri
Krysspovidon type A
Askorbinsyre (E300)
Natriumstearyl fumarat
Riboflavin (E101)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Høy-densitet polyetylen (HDPE) flaske med barnesikret lukkeanordning. Flaskene er forseglet med en aluminiumforsegling. Hver flaske inneholder en liten plastkapsel med tørkemiddel (silikagel).

Hver flaske inneholder 30, 120 eller 240 tabletter.

1 flaske per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Håndtering

Pasienter bør rådes til å ikke svelge tørkemiddelkapselen som ligger i flasken.

For bruksanvisning, se pkt. 4.2.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/481/001

EU/1/08/481/002

EU/1/08/481/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. desember 2008

Dato for siste fornyelse: 2. desember 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Oppdateringsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kuvan 100 mg pulver til mikstur, oppløsning.

Kuvan 500 mg pulver til mikstur, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Kuvan 100 mg pulver til mikstur, oppløsning.

Hver dosepose inneholder 100 mg sapropterindihydroklorid (sapropterin dihydrochloride) (tilsvarende 77 mg sapropterin).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver dosepose inneholder 0,3 mmol (12,6 mg) kalium.

Kuvan 500 mg pulver til mikstur, oppløsning

Hver dosepose inneholder 500 mg sapropterindihydroklorid (sapropterin dihydrochloride) (tilsvarende 384 mg sapropterin).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver dosepose inneholder 1,6 mmol (62,7 mg) kalium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, oppløsning

Off-white til lys gult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kuvan er indisert for behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre med fenylketonuri (PKU) som har vist respons på slik behandling (se pkt. 4.2).

Kuvan er også indisert for behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos voksne og barn i alle aldre med tetrahydrobiopterin (BH4) mangel som har vist respons på slik behandling (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Kuvan må initieres og overvåkes av lege med erfaring med behandling av PKU og BH4-mangel.

Aktiv bruk av kostplan over fenylalanininntak og samlet proteininntak kreves mens man bruker dette legemidlet for å sikre adekvat kontroll av fenylalaninnivået i blodet og ernæringsbalansen.

Siden HPA på grunn av enten PKU eller BH4-mangel er en kronisk tilstand, er Kuvan tilsiktet langtidsbruk straks respons er påvist. Det finnes imidlertid begrenset data når det gjelder langtidsbruk med dette legemidlet.

Dosering

PKU

Startdosen med Kuvan hos voksne og barn med PKU er 10 mg/kg kroppsvekt én gang daglig. Dosen justeres, vanligvis mellom 5 og 20 mg/kg/dag, for å oppnå og vedlikeholde adekvate fenylalaninnivåer i blodet som er definert av legen.

BH4-mangel

Startdosen med Kuvan hos voksne og barn med BH4-mangel er 2 til 5 mg/kg kroppsvekt total daglig dose. Dosene kan justeres opp til totalt 20 mg/kg per dag.

For pasienter med kroppsvekt over 20 kg skal beregnet daglig dose ut fra kroppsvekt avrundes til nærmeste 100 mg.

Dosejustering

Behandling med sapropterin kan redusere fenylalaninnivået i blodet til under det ønskede terapeutiske nivået. For å oppnå og opprettholde fenylalaninnivået i blodet innenfor det ønskede terapeutiske området kan det være nødvendig å justere Kuvan-dosen eller fenylalanininntaket gjennom dietten.

Det skal tas prøver av fenylalaninnivået og tyrosinnivået i blodet, spesielt hos barn, én til to uker etter hver dosejustering, etterfulgt av jevnlige kontroller, under tilsyn av behandlende lege.

Dersom det observeres utilstrekkelig kontroll av fenylalaninnivået i blodet under behandling med Kuvan, skal pasientens etterlevelse av forskrevet behandling og kosthold gjennomgås før dosejustering av sapropterin skal vurderes.

Seponering av behandlingen skal bare skje under veiledning av en lege. Det kan kreve hyppigere kontroller da fenylalaninnivået i blodet kan øke. Det kan bli nødvendig å endre kosten for å opprettholde fenylalaninnivået i blodet innen det ønskede terapeutiske området.

Responsbestemmelse

Det er spesielt viktig å initiere behandling så tidlig som mulig for å unngå ikke reversible kliniske manifestasjoner av nevrologiske forstyrrelser hos barn, og kognitive mangler og psykiatriske forstyrrelser hos voksne, på grunn av vedvarende forhøyninger av fenylalanin i blodet.

Respons på legemidlet bestemmes ved reduksjon av fenylalanin i blodet. Fenylalaninnivået i blodet bør kontrolleres før administrering av Kuvan, samt etter 1 ukes bruk med anbefalt startdose. Dersom reduksjonen av fenylalaninnivået i blodet ikke er tilfredsstillende, kan dosen økes ukentlig til maksimalt 20 mg/kg/dag med fortsatt ukentlig overvåkning av fenylalaninnivået i blodet over en periode på en måned. Fenylalanininntaket gjennom dietten bør opprettholdes på et konstant nivå gjennom denne perioden.

En tilfredsstillende respons defineres som $\geq 30\%$ reduksjon av fenylalaninnivået i blodet eller oppnåelse av det terapeutiske målet for fenylalanin i blodet, definert for hver enkelt pasient av behandlende lege. Pasienter som ikke når dette responsnivået innen den beskrevne testperioden på en måned, skal vurderes som ikke-respondere. Disse pasientene bør ikke behandles med Kuvan, og administrasjon av Kuvan bør seponeres.

Når følsomhet for dette legemidlet er fastslått, kan dosen justeres innenfor området 5 til 20 mg/kg/dag, avhengig av behandlingsrespons.

Det anbefales å ta prøver av fenylalaninnivået og tyrosinnivået i blodet en eller to uker etter hver dosejustering, etterfulgt av jevnlige kontroller under tilsyn fra behandlende lege. Pasienter som behandles med Kuvan må fortsette med en streng fenylalanindiett og gjennomgå regelmessige kliniske vurderinger (som kontroll av fenylalaninnivået og tyrosinnivået i blodet, inntak av næringsstoff, og psykomotorisk utvikling).

Spesiell populasjon

Eldre

Sikkerhet og effekt av Kuvan hos pasienter over 65 år har ikke blitt fastslått. Det må utvises forsiktighet ved forskrivning til eldre pasienter.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av Kuvan hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon har ikke blitt fastslått. Det må utvises forsiktighet ved forskrivning til slike pasienter.

Pediatrik populasjon

Doseringen er den samme for voksne, barn og ungdom.

Administrasjonsmåte

Kuvan skal gis sammen med et måltid for å øke absorpsjonen.

Pasienter med PKU skal gis Kuvan som en enkeltdose til samme tid hver dag, fortrinnsvis om morgenen.

Hos pasienter med BH4-mangel skal den totale daglige dosen fordeles inn i 2 eller 3 doser fordelt utover dagen.

Oppløsningen skal inntas innen 30 minutter etter initial oppløsning. Ubrukt oppløsning kastes etter administrering.

Pasienter over 20 kg kroppsvekt

Innholdet i posen(e) blandes med 120 til 240 ml vann og røres om til det er oppløst.

Barn opp til 20 kg kroppsvekt (bruk kun dosepose(r) på 100 mg)

Måleutstyret som kreves for dosering av barn opp til 20 kg kroppsvekt (dvs. målebeger med doseringsmerker for 20, 40, 60 og 80 ml; 10 ml og 20 ml oralsprøyter med 1 ml doseringsmerker) følger ikke med i pakningen med Kuvan. Dette utstyret leveres til spesialiserte pediatrike sentere for medfødt stoffskiftefeil, slik at det kan deles ut til pasientenes omsorgspersoner.

Korrekt antall 100 mg doseposer løses opp i den mengden vann som er angitt i tabellene 1-4 i henhold til den forskrevne totale daglige dosen.

Dersom kun en del av oppløsningen skal administreres, skal en oralsprøyte brukes for å trekke opp mengden med oppløsning som skal administreres. Oppløsningen kan deretter helles i et annet målebeger for administrering av legemidlet. For små barn kan det anvendes en oralsprøyte. En 10 ml oralsprøyte bør brukes for administrering av mengder ≤ 10 ml og en 20 ml oralsprøyte for administrering av mengder > 10 ml.

Tabell 1: Doseringstabell 2 mg/kg pr. dag for barn som veier opp til 20 kg

Vekt (kg)	Total dose (mg/dag)	Antall doseposer som skal løses opp (gjelder kun for styrke 100 mg)	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (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

*Gjenspeiler mengden total daglig dose.

Kast ubrukt løsning innen 30 minutter etter at pulveret løses opp.

Tabell 2: Doseringstabell 5 mg/kg pr. dag for barn som veier opp til 20 kg

Vekt (kg)	Total dose (mg/dag)	Antall doseposer som skal løses opp (gjelder kun for styrke 100 mg)	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (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

*Gjenspeiler mengden total daglig dose.

Kast ubrukt løsning innen 30 minutter etter at pulveret løses opp.

Tabell 3: Doseringstabell 10 mg/kg pr. dag for barn som veier opp til 20 kg

Vekt (kg)	Total dose (mg/dag)	Antall doseposer som skal løses opp (gjelder kun for styrke 100 mg)	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (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

*Gjenspeiler mengden total daglig dose.

Kast ubrukt løsning innen 30 minutter etter at pulveret løses opp.

Tabell 4: Doseringstabell 20 mg/kg pr. dag for barn som veier opp til 20 kg

Vekt (kg)	Total dose (mg/dag)	Antall doseposer som skal løses opp (gjelder kun for styrke 100 mg)	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (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

*Gjenspeiler mengden total daglig dose.

Kast ubrukt løsning innen 30 minutter etter at pulveret løses opp.

Stempelet skal fjernes fra oralsprøytenes sylinder for rengjøring. Begge delene av oralsprøyten og målebegeret skal vaskes med varmt vann og lufttørkes. Når oralsprøyten er tørr, skal stempelet settes tilbake i sylindren. Oralsprøyten og målebegeret skal oppbevares til neste bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kosthold

Pasienter som behandles med Kuvan må fortsatt gå på en begrenset fenylalanindiett og regelmessig gjennomgå kliniske målinger (som kontroll av fenylalanin- og tyrosinnivået i blodet, næringsinntak og psykomotorisk utvikling).

Lave fenylalanin- og tyrosinnivåer i blodet

Vedvarende eller tilbakevendende dysfunksjon i den metabolske reaksjonsveien fenylalanin - tyrosin dihydroxy-L-fenylalanin (DOPA), kan resultere i utilstrekkelig proteinsyntese og neurotransmittsyntese i kroppen. For lavt nivå av fenylalanin og tyrosin i blodet over lang tid i spedbarnsalderen er forbundet med svekket nevrologisk utvikling. Aktiv oppfølging av fenylalanininntaket gjennom dietten, samt totalt inntak av proteiner, kreves for å sikre adekvat kontroll av fenylalanin- og tyrosinnivået i blodet og ernæringsbalansen.

Helseforstyrrelser

Konsultasjon hos lege er anbefalt ved sykdom da fenylalaninnivået i blodet kan øke.

Krampeanfallet

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Kuvan til pasienter som behandles med levodopa. Tilfeller av kramper, forverring av kramper, økt eksitabilitet og irritabilitet er observert ved administrasjon av levodopa sammen med sapropterin hos pasienter med BH4-mangel (se pkt. 4.5).

Seponering av behandling

Tilbakefall, definert som en økning av fenylalaninnivå i blodet til nivå som er høyere enn nivået før behandling, kan oppstå ved opphør av behandling.

Det er begrensede data vedrørende langtidsbruk av Kuvan.

Kaliuminnhold

Kuvan 100 mg pulver til mikstur, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 0,3 mmol (12,6 mg) kalium per dosepose. Dette må tas hensyn til hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter på kontrollert kaliumdiett.

Kuvan 500 mg pulver til mikstur, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 1,6 mmol (62,7 mg) kalium per dosepose. Dette må tas hensyn til hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter på kontrollert kaliumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Selv om samtidig administrasjon av dihydrofolatreduktasehemmere (f. eks metotreksat, trimetoprim) ikke er studert, kan slike legemidler forstyrre BH4-metabolismen. Forsiktighet er anbefalt ved bruk av slike legemidler mens man bruker Kuvan.

BH4 er en kofaktor for nitrogenoksidsyntetase. Forsiktighet er anbefalt ved samtidig bruk av Kuvan og alle legemidler som kan gi vasodilatasjon, inkludert de som administreres topikalt, ved å påvirke nitrogenoksid (NO) metabolismen eller -funksjonen, inkludert klassiske NO-donorer (f. eks glyceroltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin), fosfodiesterase type 5 (PDE-5) hemmere og minoksidil.

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Kuvan til pasienter som behandles med levodopa. Tilfeller av kramper, forverring av kramper, økt eksitabilitet og irritabilitet er observert ved administrasjon av levodopa sammen med sapropterin hos pasienter med BH4-mangel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av Kuvan hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Tilgjengelige sykdomsrelaterte maternale og/eller embryoføtale risikodata fra en moderat mengde graviditeter og levende fødsler (mellom 300-1000) hos PKU-affiserte kvinner i Maternal Phenylketonuria Collaborative Study viste at ukontrollerte fenylalaninnivåer over 600 µmol/l er assosiert med en svært høy forekomst av nevrologiske avvik, hjerte- og vekstavvik og ansiktsmisdannelse.

Nivået av fenylalanin i blodet hos moren må derfor kontrolleres nøye før og under graviditet. Dersom fenylalaninnivået hos moren ikke kontrolleres nøye før og under graviditeten, kan dette skade moren og fosteret. Restriksjoner i inntak av fenylalanin gjennom diett før og under graviditeten etter veiledning fra lege, er første valg av behandling i denne pasientgruppen.

Bruk av Kuvan bør kun vurderes dersom streng diett ikke reduserer fenylalaninnivået i blodet tilstrekkelig. Forsiktighet må utføres ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Det er ikke kjent om sapropterin eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Kuvan skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det ble ikke observert noen effekter av sapropterin på mannlig eller kvinnelig fertilitet under prekliniske studier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kuvan har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Omtrent 35 % av de 579 pasientene i alderen 4 år og over som fikk behandling med sapropterindihydroklorid (5 til 20 mg/kg/dag) i de kliniske studiene med Kuvan, opplevde bivirkninger. De vanligste rapporterte bivirkningene er hodepine og rennende nese.

Omtrent 30 % av de 27 barna i alderen under 4 år, som fikk behandling med sapropterindihydroklorid (10 eller 20 mg/kg/dag) i ytterligere en klinisk studie, opplevde bivirkninger. De vanligste rapporterte bivirkningene er redusert aminosyrenivå (hypofenylalaninemi), oppkast og rhinitt.

Bivirkningstabell

I de pivotale kliniske studiene for Kuvan, er følgende bivirkninger registrert.

De følgende definisjonene gjelder for frekvensterminologi som brukes heretter:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert alvorlige allergiske reaksjoner) og utslett.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Hypofenylalaninemi

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært vanlige: Rennende nese

Vanlige: Faryngolaryngeale smerter, nesetetthet, hoste

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Diaré, oppkast, abdominalsmerter

Pediatrik populasjon

Bivirkningenes frekvens, type og alvorlighetsgrad hos barn var i hovedsak lik som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Hodepine eller svimmelhet er blitt rapportert etter administrasjon av sapropterindihydroklorid over anbefalt maksimaldose på 20 mg/kg/dag. Overdose skal behandles symptomatisk. Et forkortet QT-intervall (-8,32 msek) ble observert i en studie med en enkel supratherapeutisk dose på 100 mg/kg (5 ganger den maksimale anbefalte dosen). Dette bør man ta hensyn til hos pasienter som allerede har forkortet QT-intervall (f.eks. pasienter med familiær kort QT-syndrom).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX07

Virkningsmekanisme

Hyperfenylalaninemi (HPA) diagnostiseres som en unormal økning av fenylalaninnivået i blodet, og skyldes vanligvis autosomale recessive mutasjoner i genene som koder for fenylalaninhydroksylaseenzymet (ved fenylketonuri, PKU) eller enzymer i 6R-tetrahydrobiopterin (6R-BH4) biosyntese eller regenerasjon (ved BH4-mangel). BH4-mangel er en sykdomsgruppe som oppstår fra mutasjoner eller deleasjoner i genene som koder for ett av de fem enzymene som er involvert i biosyntesen eller regenerasjon av BH4. I begge tilfeller kan ikke fenylalanin effektivt omdannes til aminosyren tyrosin, noe som fører til økt fenylalaninnivå i blodet.

Sapropterin er en syntetisk versjon av det naturlig forekommende 6R-BH4, som er en kofaktor til hydroksylaser for fenylalanin, tyrosin eller tryptofan.

Målsettingen for å gi Kuvan til pasienter med BH4-følsom PKU, er å fremme aktivitet av defekt fenylalaninhydroksylase og dermed øke eller gjenopprette den oksidative metabolismen av fenylalanin tilstrekkelig til å redusere eller opprettholde fenylalaninnivået i blodet, forhindre eller redusere videre fenylalaninakkumulering og øke toleransen av fenylalanininntak gjennom diett. Målsettingen for å gi Kuvan til pasienter med BH4-mangel er å erstatte underskuddet av BH4 og dermed gjenopprette aktiviteten til fenylalaninhydroksylase.

Klinisk effekt

Det kliniske utviklingsprogrammet i fase III for Kuvan inkluderte 2 randomiserte, placebokontrollerte studier med pasienter med PKU. Resultatene fra disse studiene viste Kuvans effekt når det gjelder reduksjon av fenylalaninnivået i blodet og til å øke fenylalanintoleransen i dietten.

Hos 88 pasienter med dårlig kontrollert PKU og forhøyet fenylalaninnivå i blodet ved screening, reduserte sapropterindihydroklorid 10 mg/kg/dag signifikant fenylalaninnivået i blodet sammenlignet med placebo. Ved baseline var fenylalaninnivået i blodet tilsvarende i gruppen behandlet med Kuvan og gruppen behandlet med placebo, med middelerdi \pm SD baseline-fenylalaninnivå i blodet på henholdsvis 843 ± 300 $\mu\text{mol/l}$ og 888 ± 323 $\mu\text{mol/l}$. Middelerdien \pm SD for reduksjon av fenylalaninnivået i blodet fra baseline ved slutten av studieperioden på 6 uker, var 236 ± 257 $\mu\text{mol/l}$ for gruppen behandlet med sapropterin (n=41) sammenlignet med en økning på $2,9 \pm 240$ $\mu\text{mol/l}$ for gruppen behandlet med placebo (n=47) ($p < 0,001$). For pasienter med baseline-fenylalaninnivå i blodet ≥ 600 $\mu\text{mol/l}$, hadde 41,9 % (13/31) av pasientene behandlet med sapropterin og 13,2 % (5/38) av pasientene behandlet med placebo fenylalaninnivåer i blodet < 600 $\mu\text{mol/l}$ i slutten av studieperioden på 6 uker ($p=0,012$).

I en separat 10-ukers, placebokontrollert studie, ble 45 PKU-pasienter med fenylalaninnivå i blodet kontrollert med en stabil diett med begrenset inntak av fenylalanin (fenylalanin i blodet ≤ 480 $\mu\text{mol/l}$ ved innskriving) randomisert 3:1 til behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag (n=33) eller placebo (n=12). Etter 3 uker med sapropterindihydrokloridbehandling 20 mg/kg/dag, var fenylalaninnivået i blodet signifikant redusert. Middelerdi \pm SD for reduksjon fra baseline-fenylalaninnivået i blodet i denne gruppen var 149 ± 134 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Etter 3 uker fortsatte pasientene i både sapropterin- og placebobehandlingsgruppene på den begrensede fenylalanindietten og daglig diettinntak av fenylalanin ble økt eller redusert ved bruk av standardiserte fenylalanintilskudd med et mål om å opprettholde fenylalaninnivået i blodet på < 360 $\mu\text{mol/l}$. Det var en signifikant forskjell i toleranse for fenylalanin gjennom diettinntak i gruppen behandlet med sapropterindihydroklorid sammenlignet med placebogruppen. Middelerdien \pm SD for økning av toleransen for fenylalanin i kosten var $17,5 \pm 13,3$ mg/kg/dag for gruppen behandlet med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, sammenlignet med $3,3 \pm 5,3$ mg/kg/dag for placebogruppen

($p=0,006$). For gruppen behandlet med sapropterin var middelveien \pm SD for total toleranse for fenylalanin i kosten $38,4 \pm 21,6$ mg/kg/dag under behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, sammenlignet med $15,7 \pm 7,2$ mg/kg/dag før behandling.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet, effekt og populasjonsfarmakokinetikk av Kuvan ble undersøkt i en multisenter, åpen, randomisert, kontrollert studie hos barn < 4 år med en bekreftet PKU-diagnose. 56 pediatriske PUK-pasienter < 4 år ble randomisert 1:1 for å få enten 10 mg/kg/dag Kuvan pluss en diett med begrenset inntak av fenylalanin ($n=27$), eller bare en diett med begrenset fenylalanin ($n=29$) i en studieperiode på 26 uker.

Formålet var at alle pasientene opprettholdt fenylalaninnivået i blodet innenfor et område på 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (definert som ≥ 120 til < 360 $\mu\text{mol/l}$) gjennom et regulert kosthold i den 26 uker lange studieperioden. Hvis en pasients fenylalanintoleranse ikke hadde økt med $> 20\%$ *versus* baseline etter ca. 4 uker, ble dosen av Kuvan økt til 20 mg/kg/dag i et enkelt trinn. Resultatene fra denne studien viser at daglig dosering med 10 eller 20 mg/kg/dag Kuvan pluss en diett med begrenset fenylalanin førte til statistisk signifikante forbedringer i fenylalanintoleransen i kosten sammenlignet med en diett med begrenset fenylalanin alene. Fenylalaninnivået i blodet ble opprettholdt innenfor målområdet (≥ 120 til < 360 $\mu\text{mol/l}$). Den justerte gjennomsnittlige fenylalanintoleransen i kosten i gruppen med Kuvan pluss en diett med begrenset fenylalanin var 80,6 mg/kg/dag, og var statistisk signifikant større ($p < 0,001$) enn den justerte gjennomsnittlige fenylalanintoleransen i kosten i gruppen med bare kostholdbasert fenylalaninbehandling alene (50,1 mg/kg/dag).

Begrensede studier er blitt utført på barn under 4 år med BH4-mangel med bruk av en annen formulering av det samme virkestoffet (sapropterin) eller et uregistrert preparat med BH4.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Sapropterin absorberes etter oral administrasjon av en oppløst tablett, og den maksimale blodkonsentrasjonen (C_{max}) oppnås 3–4 timer etter dosering ved faste. Hastigheten og omfanget av sapropterinabsorpsjonen påvirkes av kosten. Sapropterinabsorpsjonen er høyere etter et fett- og kaloririk måltid sammenlignet med etter faste, og resulterer i en gjennomsnittlig høyere blodkonsentrasjon på 40–85 % som oppnås 4–5 timer etter administrasjon.

Absolutt biotilgjengelighet eller biotilgjengelighet for mennesker etter oral administrasjon er ikke kjent.

Distribusjon

I prekliniske studier ble sapropterin primært distribuert til nyrene, binyrene og leveren, bestemt av verdier på total og redusert biopterinkonsentrasjon. Hos rotter var radioaktivitet funnet i fosteret etter administrasjon av intravenøs radiomerket sapropterin. Utskillelse av total biopterin i morsmelk ble påvist hos rotter etter intravenøs administrasjon. Det ble ikke påvist økning i total biopterinkonsentrasjon verken hos foster eller i morsmelk hos rotter etter oral administrasjon av 10 mg/kg sapropterindihydroklorid.

Biotransformasjon

Sapropterindihydroklorid metaboliseres primært i leveren til dihydrobiopterin og biopterin. Siden sapropterindihydroklorid er en syntetisk versjon av det naturlig forekommende 6R-BH4, er det rimelig å forvente at det metaboliseres likt, inkludert regenerasjon av 6R-BH4.

Eliminasjon

Hos rotter elimineres sapropterindihydroklorid hovedsakelig via urinen etter intravenøs administrasjon. Etter oral administrasjon elimineres det hovedsakelig gjennom feces, og en liten del elimineres via urinen.

Populasjonsfarmakokinetikk

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av sapropterin som omfattet pasienter fra fødsel til 49 års alder viste at kroppsvekten er den eneste kovariansen som har en betydelig effekt på clearance eller distribusjonsvolum.

Legemiddelinteraksjon

Basert på en *in vitro* studie, finnes det en mulighet for at Kuvan hemmer p-glykoprotein (P-gp) og brystkreft resistensprotein (BCRP) i tarmen ved terapeutiske doser. De kliniske følgene av disse funnene er ikke kjent. Samtidig administrasjon av Kuvan kan potensielt øke systemisk eksponering for legemidler som er substrater for P-gp eller BCRP. Sapropterin hemmet ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5 og induserte heller ikke CYP1A2, 2B6 eller 3A4/5 *in vitro*.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi (CNS, respirasjon, kardiovaskulær, urogenital) og reproduksjonstoksisitet.

Det ble observert økt forekomst av forandringer i renal mikroskopisk morfologi (basofili i samletubuli) hos rotter etter kronisk oral administrasjon med sapropterindihydroklorid ved eksponering ved eller litt over den høyest anbefalte dosen for mennesker.

Sapropterin viste seg å være svakt mutagent i bakterieceller, og en økning i kromosomavvik ble påvist i lunge- og ovarieceller hos kinesiske hamstre. Det er likevel ikke vist at sapropterin er gentoksisk i *in vitro* tester med humane lymfocytter eller i *in vivo* mikronucleus tester på mus.

Ingen tumoraktig aktivitet ble observert i en oral karsinogenitetsstudie hos mus som fikk doser opp til 250 mg/kg/dag (12,5 til 50 ganger den humane terapeutiske dosen).

Brekninger er observert i både sikkerhetsfarmakologi- og gjentatte dose toksisitetsstudier. Brekninger antas å være relatert til pH i løsningen som inneholder sapropterin.

Det er ikke funnet klare bevis for teratogen aktivitet hos rotter og kaniner ved doser på ca. 3 til 10 ganger mer enn maksimalt anbefalt dose til mennesker, basert på kroppsoverflateareal.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol (E421)
Kaliumsitrat (E332)
Sukralose (E955)
Askorbinsyre (E300)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyetylenteraftalat, aluminum, polyetylenlaminert dosepose, varmekselet på fire sider. En indre riveklaff i hjørnet på doseposen gjør det enklere å åpne doseposen.

Hver eske inneholder 30 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Håndtering

Når Kuvan-pulveret er løst opp i vann, har oppløsningen et klart, fargeløst til gul farget utseende. For bruksanvisning, se pkt. 4.2.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/481/004 100 mg dosepose

EU/1/08/481/005 500 mg dosepose

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. desember 2008

Dato for siste fornyelse: 2. desember 2013

10. OPPDATERINGSDATO

MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene om innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

ESKE OG FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kuvan 100 mg oppløselig tablett
sapropterindihydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver oppløselige tablett inneholder 100 mg sapropterindihydroklorid (tilsvarende 77 mg sapropterin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 oppløselige tabletter
120 oppløselige tabletter
240 oppløselige tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk, etter oppløsning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Hver flaske inneholder en liten kapsel med tørkemiddel (silikagel). Svelg verken tørkemiddelkapselen som ligger i flasken eller innholdet i kapselen.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

kuvan

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kuvan 100 mg pulver til mikstur, oppløsning
Kuvan 500 mg pulver til mikstur, oppløsning
sapropterindihydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 100 mg sapropterindihydroklorid (tilsvarende 77 mg sapropterin).
Hver dosepose inneholder 500 mg sapropterindihydroklorid (tilsvarende 384 mg sapropterin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder kaliumsitrat (E332). Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oppløses før bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Doseposer til engangsbruk.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kuvan 100 mg
Kuvan 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJE

DOSEPOSE 100 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Kuvan 100 mg pulver til mikstur, oppløsning
sapropterindihydroklorid

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Oral bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJE

DOSEPOSE 500 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Kuvan 500 mg pulver til mikstur, oppløsning
sapropterindihydroklorid

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Oral bruk
Les pakningsvedlegg før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Kuvan 100 mg oppløselige tabletter sapropterindihydroklorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kuvan er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kuvan
3. Hvordan du bruker Kuvan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kuvan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kuvan er og hva det brukes mot

Kuvan inneholder virkestoffet sapropterin som er en kopi (laget syntetisk) av en av kroppens egne substanser som kalles tetrahydrobiopterin (BH4). Kroppen trenger BH4 for å bruke en aminosyre som kalles fenylalanin til å bygge en annen aminosyre som kalles tyrosin.

Kuvan brukes for å behandle hyperfenylalaninemi (HPA) eller fenylketonuri (PKU) hos pasienter i alle aldre. HPA og PKU skyldes unormalt høyt fenylalaninnivå i blodet, noe som kan være skadelig. Kuvan reduserer fenylalaninnivået i blodet hos noen pasienter som responderer på BH4, og kan hjelpe til med å øke mengden av fenylalanin som kan inkluderes i maten.

Dette legemidlet brukes også til å behandle en arvelig sykdom kalt BH4-mangel hos pasienter i alle aldre, der kroppen ikke kan produsere nok BH4. På grunn av svært lavt BH4-nivå, blir ikke fenylalanin brukt riktig og fenylalaninnivået kan øke og gi skadelige effekter. Ved å erstatte BH4 som kroppen ikke klarer å produsere, reduserer Kuvan det skadelige overskuddet av fenylalanin i blodet og øker toleransen for fenylalanin i maten.

2. Hva du må vite før du bruker Kuvan

Bruk ikke Kuvan

Dersom du er allergisk overfor sapropterin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Kuvan, spesielt:

- dersom du er 65 år eller eldre
- dersom du har nyre- eller leverproblemer
- dersom du er syk. Konsultasjon hos en lege er anbefalt ved sykdom, da fenylalaninnivået i blodet kan øke
- dersom du er predisponert (har anlegg) for kramper

Når du behandles med Kuvan vil legen din ta en blodprøve for å kontrollere fenylalanin- og tyrosininnholdet i blodet ditt, og kan ved behov bestemme om dosen med Kuvan eller dietten bør justeres.

Du må fortsette på dietten din som anbefalt av legen. Du må ikke endre dietten uten først å ha vært i kontakt med legen din. Du kan utvikle alvorlige neurologiske problemer selv om du tar Kuvan, dersom fenylalaninnivået i blodet ditt ikke er under kontroll. Legen din bør fortsette å overvåke fenylalaninnivået i blodet ditt ofte under behandlingen med Kuvan, **for å sørge for at fenylalaninnivået i blodet ditt ikke er for høyt eller for lavt.**

Andre legemidler og Kuvan

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Du skal spesielt rådføre deg med legen din dersom du bruker:

- levodopa (brukes i behandling av Parkinsons sykdom)
- legemidler for behandling av kreft (f.eks. metotreksat)
- legemidler for behandling av bakterielle infeksjoner (f.eks. trimetoprim)
- legemidler som kan forårsake utvidelse av blodkar (som glyceryl trinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin, minoksidil).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du er gravid vil legen din fortelle deg hvordan du kan kontrollere nivået av fenylalanin tilstrekkelig. Hvis dette ikke kontrolleres nøye før eller når du blir gravid, kan det være skadelig for deg og barnet ditt. Legen din vil før og under graviditet vurdere anbefalingene for restriksjoner rundt inntak av fenylalanin gjennom kosten.

Hvis den strenge dietten ikke reduserer mengden av fenylalanin i blodet ditt tilstrekkelig, vil legen vurdere om du må bruke dette legemidlet.

Du skal ikke bruke dette legemidlet hvis du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke forventet at Kuvan kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Kuvan

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Kuvan

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Dosering ved PKU

Den anbefalte startdosen med Kuvan hos pasienter med PKU er 10 mg per kg kroppsvekt. Ta Kuvan som én enkelt daglig dose sammen med et måltid for å øke absorpsjonen, og til samme tid hver dag, helst om morgenen. Legen din kan justere dosen din, vanligvis mellom 5 og 20 mg per kg kroppsvekt per dag, avhengig av tilstanden din.

Dosering ved BH4-mangel

Den anbefalte startdosen med Kuvan hos pasienter med BH4-mangel er 2 til 5 mg per kg kroppsvekt. Ta Kuvan sammen med et måltid for å øke absorpsjonen. Fordel den totale daglige dosen inn i 2 eller 3 doser i løpet av dagen. Legen din kan justere dosen din opp til 20 mg per kg kroppsvekt per dag, avhengig av tilstanden din.

Tabellen nedenfor viser et eksempel på hvordan riktig dose beregnes

Kroppsvekt (kg)	Antall 100 mg tabletter (dose 10 mg/kg)	Antall 100 mg tabletter (dose 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Administrasjonsmåte

PKU-pasienter skal ta den totale daglige dosen én gang per dag, på samme tid hver dag, helst om morgenen.

Pasienter med BH4-mangel skal fordele den totale daglige dosen på 2 eller 3 doser i løpet av dagen.

Bruk hos alle pasienter

Legg antallet forskrevne tabletter i et glass eller i et målebeger med vann, slik som det er nøyaktig beskrevet nedenfor og rør til de løses opp.

Det kan ta noen få minutter før tablettene er oppløst. For å få tablettene til å løses opp raskere, kan du knuse dem. Små partikler kan være synlige i oppløsningen, men de vil ikke påvirke effekten av legemidlet. Drikk den oppløste tilbedningen av Kuvan sammen med et måltid innen 15 til 20 minutter etter tilberedning.

Ikke svelg tørkemiddelkapselen som ligger i flasken.

Bruk hos pasienter med kroppsvekt over 20 kg

Legg tablettene i et glass eller i et målebeger (120 til 240 ml) med vann og rør til de løses opp.

Bruk hos barn med kroppsvekt opp til 20 kg

Dosen er basert på kroppsvekt. Den vil endres ettersom barnet ditt vokser. Legen din vil informere deg om:

- antallet tabletter med Kuvan som trengs for én dose
- hvilken mengde med vann som trengs for å blande én dose med Kuvan
- hvilken mengde med oppløsning du må gi barnet for å få den forskrevne dosen

Barnet ditt skal drikke oppløsningen sammen med et måltid.

Gi barnet ditt den forskrevne mengden med oppløsning innen 15 til 20 minutter etter det er oppløst. Hvis du ikke får gitt barnet dosen i løpet av 15 til 20 minutter etter at tablettene er oppløst, må du klargjøre en ny oppløsning ettersom den ubrukte oppløsningen ikke skal brukes hvis det har gått mer enn 20 minutter.

Utstyr som trengs for å klargjøre og gi barnet en dose med Kuvan

- det antallet tabletter med Kuvan som trengs til én dose
- et målebeger med doseringsmerker for 20, 40, 60 og 80 ml
- et glass eller et målebeger
- liten skje eller rent redskap å røre med
- oralsprøyte (inndelt i graderinger på 1 ml) (10 ml sprøyte for administrering av mengder mindre enn eller lik 10 ml eller 20 ml sprøyte for administrering av mengder større enn 10 ml)

Be legen din om å få et målebeger for oppløsning av tablettene og en oralsprøyte på 10 ml eller 20 ml hvis du ikke har dette utstyret.

Trinn for klargjøring og inntak av dosen:

- Legg antallet forskrevne tabletter i målebegeret. Hell den mengden med vann i målebegeret som legen din har fortalt deg (f.eks. ba legen din deg om å bruke 20 ml for å løse opp én tablett med Kuvan). Kontroller at miksturen tilsvarer den mengden legen din har bedt deg bruke. Rør med en liten skje eller et rent redskap til tablettene er løst opp.
- Hvis legen din ba deg om bare å administrere en del av oppløsningen, stikk tuppen av oralsprøyten ned i målebegeret. Trekk stempelet langsomt tilbake for å trekke opp den mengden legen din har fortalt deg.
- Overfør oppløsningen ved å skyve stempelet langsomt inn til all oppløsningen i oralsprøyten er overført til et glass eller et målebeger for administrering (f.eks. hvis legen din ba deg løse opp to tabletter med Kuvan i 40 ml vann og administrere 30 ml til barnet ditt, må du bruke oralsprøyten på 20 ml to ganger for å trekke opp 30 ml (f.eks. 20 ml + 10 ml) oppløsning og overføre det til et glass eller et målebeger for administrering). Bruk en 10 ml oralsprøyte for administrering av mengder på mindre enn eller lik 10 ml eller en 20 ml oralsprøyte for administrering av mengder større enn 10 ml.
- Dersom barnet ditt er for lite til å drikke fra et glass eller et målebeger kan du administrere oppløsningen ved bruk av oralsprøyten. Trekk opp den forskrevne mengden fra oppløsningen som er klargjort i målebegeret og plasser oralsprøyten tupp i barnets munn. Pek oralsprøyten tupp mot et av kinnene. Skyv stempelet langsomt inn, en liten mengde av gangen, til all oppløsningen i oralsprøyten er brukt opp.
- Kast resten av oppløsningen. Fjern stempelet fra oralsprøyten sylindere. Vask begge delene av oralsprøyten og målebegeret med varmt vann og la det lufttørke. Når oralsprøyten er tørr, skyves stempelet tilbake i sylindere. Oppbevar oralsprøyten og målebegeret til neste gangs bruk.

Dersom du tar for mye av Kuvan

Dersom du tar mer Kuvan enn forskrevet kan du oppleve bivirkninger som hodepine og svimmelhet. Kontakt lege eller apotek umiddelbart dersom du tar mer Kuvan enn forskrevet.

Dersom du har glemt å ta Kuvan

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta den neste dosen ved vanlig tidspunkt.

Dersom du avbryter behandling med Kuvan

Ikke slutt å bruke Kuvan uten først å ha rådført deg med legen din, da fenylalaninnivået i blodet ditt kan øke.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det er rapportert enkelte tilfeller av allergiske reaksjoner (slik som hudutslett og alvorlige reaksjoner). Hyppigheten er ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås fra de tilgjengelige dataene).

Hvis du har røde, kløende, hovne områder (elveblest), rennende nese, rask eller ujevn puls, hevelse i tungen og halsen din, nysing, pipende pust, alvorlige pustevansker eller svimmelhet kan du ha en alvorlig allergisk reaksjon på legemidlet. Hvis du merker disse tegnene skal du kontakte legen din umiddelbart.

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

Hodepine og rennende nese.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 10 personer)

Sår hals, tett nese, hoste, diaré, oppkast, magesmerter og for lavt fenylalaninnivå på blodprøver (se avsnitt 2: Advarsler og forsiktighetsregler).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kuvan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kuvan

- Virkestoff er sapropterindihydroklorid. Hver tablett inneholder 100 mg sapropterindihydroklorid (tilsvarende 77 mg sapropterin).
- Andre innholdsstoffer er mannitol (E421), vannfri kalsiumhydrogenfosfat, krysspovidon type A, askorbinsyre (E300), natriumstearyl fumarat og riboflavin (E101).

Hvordan Kuvan ser ut og innholdet i pakningen

Kuvan 100 mg oppløselige tabletter er off-white til svakt gule og har "177" trykket på den ene siden.

De er tilgjengelig i flasker med barnesikring på 30, 120 eller 240 oppløselige tabletter. Hver flaske inneholder en liten kapsel med tørkemiddel (silikagel).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

Tilvirker

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Kuvan 100 mg pulver til mikstur, oppløsning sapropterindihydroklorid (sapropterin dihydrochloride)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kuvan er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kuvan
3. Hvordan du bruker Kuvan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kuvan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kuvan er og hva det brukes mot

Kuvan inneholder virkestoffet sapropterin som er en kopi (laget syntetisk) av en av kroppens egne substanser som kalles tetrahydrobiopterin (BH4). Kroppen trenger BH4 for å bruke en aminosyre som kalles fenylalanin til å bygge en annen aminosyre som kalles tyrosin.

Kuvan brukes for å behandle hyperfenylalaninemi (HPA) eller fenylketonuri (PKU) hos pasienter i alle aldre. HPA og PKU skyldes unormalt høyt fenylalaninnivå i blodet, noe som kan være skadelig. Kuvan reduserer fenylalaninnivået i blodet hos noen pasienter som responderer på BH4, og kan hjelpe til med å øke mengden av fenylalanin som kan inkluderes i maten.

Dette legemidlet brukes også til å behandle en arvelig sykdom kalt BH4-mangel hos pasienter i alle aldre, der kroppen ikke kan produsere nok BH4. På grunn av svært lavt BH4-nivå, blir ikke fenylalanin brukt riktig og fenylalaninnivået kan øke og gi skadelige effekter. Ved å erstatte BH4 som kroppen ikke klarer å produsere, reduserer Kuvan det skadelige overskuddet av fenylalanin i blodet og øker toleransen for fenylalanin i maten.

2. Hva du må vite før du bruker Kuvan

Bruk ikke Kuvan

- dersom du er allergisk overfor sapropterin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Kuvan, spesielt:

- dersom du er 65 år eller eldre
- dersom du har nyre- eller leverproblemer
- dersom du er syk. Konsultasjon hos en lege er anbefalt ved sykdom, da fenylalaninnivået i blodet kan øke

- dersom du er predisponert (har anlegg) for kramper

Når du behandles med Kuvan vil legen din ta en blodprøve for å kontrollere fenylalanin- og tyrosininnholdet i blodet ditt, og kan ved behov bestemme om dosen med Kuvan eller dietten bør justeres.

Du må fortsette på dietten din som anbefalt av legen. Du må ikke endre dietten uten først å ha vært i kontakt med legen din. Du kan utvikle alvorlige nevrologiske problemer selv om du tar Kuvan, dersom fenylalaninnivået i blodet ditt ikke er under kontroll. Legen din bør fortsette å overvåke fenylalaninnivået i blodet ditt ofte under behandlingen med Kuvan, **for å sørge for at fenylalaninnivået i blodet ditt ikke er for høyt eller for lavt.**

Andre legemidler og Kuvan

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Du skal spesielt rådføre deg med legen din dersom du bruker:

- levodopa (brukes i behandling av Parkinsons sykdom)
- legemidler for behandling av kreft (f.eks. metotreksat)
- legemidler for behandling av bakterielle infeksjoner (f.eks. trimetoprim)
- legemidler som kan forårsake utvidelse av blodkar (som glyceryl trinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin, minoksidil).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du er gravid vil legen din fortelle deg hvordan du kan kontrollere nivået av fenylalanin tilstrekkelig. Hvis dette ikke kontrolleres nøye før eller når du blir gravid, kan det være skadelig for deg og barnet ditt. Legen din vil før og under graviditet vurdere anbefalingene for restriksjoner rundt inntak av fenylalanin gjennom kosten.

Hvis den strenge dietten ikke reduserer mengden av fenylalanin i blodet ditt tilstrekkelig, vil legen vurdere om du må bruke dette legemidlet.

Du skal ikke bruke dette legemidlet hvis du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke forventet at Kuvan kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Kuvan inneholder kaliumsitrat (E332)

Dette legemidlet inneholder 0,3 mmol (12,6 mg) kalium per dosepose. Dette må tas med i beregningen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter på kontrollert kaliumdiett.

3. Hvordan du bruker Kuvan

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Dosering ved PKU

Den anbefalte startdosen med Kuvan hos pasienter med PKU er 10 mg per kg kroppsvekt. Ta Kuvan som én enkelt daglig dose sammen med et måltid for å øke absorpsjonen, og til samme tid hver dag, helst om morgenen. Legen din kan justere dosen din, vanligvis mellom 5 og 20 mg per kg kroppsvekt per dag, avhengig av tilstanden din.

Dosering ved BH4-mangel

Den anbefalte startdosen med Kuvan hos pasienter med BH4-mangel er 2 til 5 mg per kg kroppsvekt. Ta Kuvan sammen med et måltid for å øke absorpsjonen. Fordel den totale daglige dosen inn i 2 eller

3 doser i løpet av dagen. Legen din kan justere dosen din opp til 20 mg per kg kroppsvekt per dag, avhengig av tilstanden din.

Tabellen nedenfor viser et eksempel på hvordan riktig dose beregnes

Kroppsvekt (kg)	Antall 100 mg doseposer (dose 10 mg/kg)	Antall 100 mg doseposer (dose 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8

Administrasjonsmåte

PKU-pasienter skal ta den totale daglige dosen én gang per dag, på samme tid hver dag, helst om morgenen.

Pasienter med BH4-mangel skal fordele den totale daglige dosen på 2 eller 3 doser i løpet av dagen.

Bruk hos pasienter med kroppsvekt over 20 kg

Sørg for at du vet hvilken dose av Kuvan-pulver legen har forskrevet. Ved høyere doser kan legen foreskrive Kuvan 500 mg pulver til den orale oppløsningen. Sørg for å vite om du skal bruke Kuvan 100 mg pulver til den orale oppløsningen eller begge legemidlene for å klargjøre dosen. Vent med å åpne doseposen(e) til du er klar til å bruke dem.

Klargjøre doseposen(e)

- Åpne dosepose(e) med Kuvan-pulver til mikstur, oppløsning, ved å brette og rive, eller kutt den stiplede streken i øvre høyre hjørne av doseposen.
- Tøm innholdet fra doseposen(e) i 120 ml til 240 ml vann. Når Kuvan-pulveret er oppløst i vann, skal oppløsningen være klar, fargeløs til gul.

Ta medisinen

- Drikk oppløsningen innen 30 minutter.

Bruk hos barn med kroppsvekt opp til 20 kg

Kun 100 mg doseposer må brukes til å klargjøre Kuvan for barn med kroppsvekt opp til 20 kg.

Dosen er basert på kroppsvekt. Den vil endres ettersom barnet ditt vokser. Legen din vil informere deg om:

- antallet 100 mg doseposer med Kuvan som trengs for én dose
- hvilken mengde med vann som trengs for å blande én dose med Kuvan
- hvilken mengde med oppløsning du må gi barnet for å få den forskrevne dosen

Barnet ditt skal drikke oppløsningen sammen med et måltid.

Gi barnet ditt den forskrevne mengden med oppløsning innen 30 minutter etter at pulveret er oppløst. Hvis du ikke får gitt barnet dosen i løpet av 30 minutter etter at pulveret er oppløst, må du klargjøre en ny oppløsning ettersom den ubrukte oppløsningen ikke skal brukes hvis det har gått mer enn 30 minutter.

Utstyr som trengs for å klargjøre og gi barnet en dose med Kuvan

- det antallet 100 mg doseposer med Kuvan som trengs til én dose
- et målebeger med doseringsmerker for 20, 40, 60 og 80 ml
- et glass eller et målebeger
- liten skje eller rent redskap å røre med
- oralsprøyte (inndelt i graderinger på 1 ml) (10 ml sprøyte for administrering av mengder mindre enn eller lik 10 ml eller 20 ml sprøyte for administrering av mengder større enn 10 ml)

Be legen din om å få et målebeger for oppløsningen og en oralsprøyte på 10 ml eller 20 ml hvis du ikke har dette utstyret.

Trinn for klargjøring og inntak av dosen:

- Legg antallet forskrevne Kuvan 100 mg doseposer i målebegeret. Hell den mengden med vann i målebegeret som legen din har fortalt deg (f.eks. ba legen din deg om å bruke 20 ml for å løse opp én dosepose med Kuvan). Kontroller at miksturen tilsvarende den mengden legen din har bedt deg bruke. Rør med en liten skje eller et rent redskap til pulveret er løst opp. Når pulveret er løst opp i vann, skal løsningen være klar, fargeløs til gul.
- Hvis legen din ba deg om bare å administrere en del av oppløsningen, stikk tuppen av oralsprøyten ned i målebegeret. Trekk stempelet langsomt tilbake for å trekke opp den mengden legen din har fortalt deg.
- Overfør oppløsningen ved å skyve stempelet langsomt inn til all oppløsningen i oralsprøyten er overført til et glass eller et målebeger for administrering (f.eks. hvis legen din ba deg løse opp to 100 mg doseposer med Kuvan i 40 ml vann og administrere 30 ml til barnet ditt, må du bruke oralsprøyten på 20 ml to ganger for å trekke opp 30 ml (f.eks. 20 ml + 10 ml) oppløsning og overføre det til et glass eller et målebeger for administrering). Bruk en 10 ml oralsprøyte for administrering av mengder på mindre enn eller lik 10 ml eller en 20 ml oralsprøyte for administrering av mengder større enn 10 ml.
- Dersom barnet ditt er for lite til å drikke fra et glass eller et målebeger kan du administrere oppløsningen ved bruk av oralsprøyten. Trekk opp den forskrevne mengden fra oppløsningen som er klargjort i målebegeret og plasser oralsprøytenes tupp i barnets munn. Pek oralsprøytenes tupp mot et av kinnene. Skyv stempelet langsomt inn, en liten mengde av gangen, til all oppløsningen i oralsprøyten er brukt opp.
- Kast resten av oppløsningen. Fjern stempelet fra oralsprøytenes sylinder. Vask begge delene av oralsprøyten og målebegeret med varmt vann og la det lufttørke. Når oralsprøyten er tørr, skyves stempelet tilbake i sylindren. Oppbevar oralsprøyten og målebegeret til neste gangs bruk.

Dersom du tar for mye av Kuvan

Dersom du tar mer Kuvan enn forskrevet kan du oppleve bivirkninger som hodepine og svimmelhet. Kontakt lege eller apotek umiddelbart dersom du tar mer Kuvan enn forskrevet.

Dersom du har glemt å ta Kuvan

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta den neste dosen ved vanlig tidspunkt.

Dersom du avbryter behandling med Kuvan

Ikke slutt å bruke Kuvan uten først å ha rådført deg med legen din, da fenylalaninnivået i blodet ditt kan øke.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det er rapportert enkelte tilfeller av allergiske reaksjoner (slik som hudutslett og alvorlige reaksjoner). Hyppigheten er ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås fra de tilgjengelige dataene). Hvis du har røde, kløende, hovne områder (elveblest), rennende nese, rask eller ujevn puls, hevelse i tungen og halsen din, nysing, pipende pust, alvorlige pustevansker eller svimmelhet kan du ha en alvorlig allergisk reaksjon på legemidlet. Hvis du merker disse tegnene skal du kontakte legen din umiddelbart.

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

Hodepine og rennende nese.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 10 personer)

Sår hals, tett nese, hoste, diaré, oppkast, magesmerter og for lavt fenylalaninnivå på blodprøver (se avsnitt 2: Advarsler og forsiktighetsregler).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kuvan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på doseposen og esken etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kuvan

- Virkestoff er sapropterindihydroklorid. Hver dosepose inneholder 100 mg sapropterindihydroklorid (tilsvarende 77 mg sapropterin).
- Andre innholdsstoffer er mannitol (E421), kaliumsitrat (E332), sukralose (E955), askorbinsyre (E300).

Hvordan Kuvan ser ut og innholdet i pakningen

Pulveret til miksturen er et off-white til svakt gult pulver, fylt i enhetsdoseposer som inneholder 100 mg sapropterindihydroklorid.

Hver eske inneholder 30 doseposer.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Kuvan 500 mg pulver til mikstur, oppløsning sapropterindihydroklorid (sapropterin dihydrochloride)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kuvan er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kuvan
3. Hvordan du bruker Kuvan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kuvan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kuvan er, og hva det brukes mot

Kuvan inneholder virkestoffet sapropterin som er en kopi (laget syntetisk) av en av kroppens egne substanser som kalles tetrahydrobiopterin (BH4). Kroppen trenger BH4 for å bruke en aminosyre som kalles fenylalanin til å bygge en annen aminosyre som kalles tyrosin.

Kuvan brukes for å behandle hyperfenylalaninemi (HPA) eller fenylketonuri (PKU) hos pasienter i alle aldre. HPA og PKU skyldes unormalt høyt fenylalaninnivå i blodet, noe som kan være skadelig. Kuvan reduserer fenylalaninnivået i blodet hos noen pasienter som responderer på BH4, og kan hjelpe til med å øke mengden av fenylalanin som kan inkluderes i maten.

Dette legemidlet brukes også til å behandle en arvelig sykdom kalt BH4-mangel hos pasienter i alle aldre, der kroppen ikke kan produsere nok BH4. På grunn av svært lavt BH4-nivå, blir ikke fenylalanin brukt riktig og fenylalaninnivået kan øke og gi skadelige effekter. Ved å erstatte BH4 som kroppen ikke klarer å produsere, reduserer Kuvan det skadelige overskuddet av fenylalanin i blodet og øker toleransen for fenylalanin i maten.

2. Hva du må vite før du bruker Kuvan

Bruk ikke Kuvan

- dersom du er allergisk overfor sapropterin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Kuvan, spesielt:

- dersom du er 65 år eller eldre
- dersom du har nyre- eller leverproblemer
- dersom du er syk. Konsultasjon hos en lege er anbefalt ved sykdom, da fenylalaninnivået i blodet kan øke
- dersom du er predisponert (har anlegg) for kramper

Når du behandles med Kuvan vil legen din ta en blodprøve for å kontrollere fenylalanin- og tyrosininnholdet i blodet ditt, og kan ved behov bestemme om dosen med Kuvan eller dietten bør justeres.

Du må fortsette på dietten din som anbefalt av legen. Du må ikke endre dietten uten først å ha vært i kontakt med legen din. Du kan utvikle alvorlige neurologiske problemer selv om du tar Kuvan, dersom fenylalaninnivået i blodet ditt ikke er under kontroll. Legen din bør fortsette å overvåke fenylalaninnivået i blodet ditt ofte under behandlingen med Kuvan, **for å sørge for at fenylalaninnivået i blodet ditt ikke er for høyt eller for lavt.**

Andre legemidler og Kuvan

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Du skal spesielt rådføre deg med legen din dersom du bruker:

- levodopa (brukes i behandling av Parkinsons sykdom)
- legemidler for behandling av kreft (f.eks. metotreksat)
- legemidler for behandling av bakterielle infeksjoner (f.eks. trimetoprim)
- legemidler som kan forårsake utvidelse av blodkar (som glyceryl trinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin, minoksidil).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du er gravid vil legen din fortelle deg hvordan du kan kontrollere nivået av fenylalanin tilstrekkelig. Hvis dette ikke kontrolleres nøye før eller når du blir gravid, kan det være skadelig for deg og barnet ditt. Legen din vil før og under graviditet vurdere anbefalingene for restriksjoner rundt inntak av fenylalanin gjennom kosten.

Hvis den strenge dietten ikke reduserer mengden av fenylalanin i blodet ditt tilstrekkelig, vil legen vurdere om du må bruke dette legemidlet.

Du skal ikke bruke dette legemidlet hvis du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke forventet at Kuvan kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Kuvan inneholder kaliumsitrat (E332)

Dette legemidlet inneholder 1,6 mmol (62,7 mg) kalium per dosepose. Dette må tas med i beregningen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter på kontrollert kaliumdiett.

3. Hvordan du bruker Kuvan

Kuvan 500 mg brukes kun hos pasienter med en kroppsvekt på over 20 kg.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Dosering ved PKU

Den anbefalte startdosen med Kuvan hos pasienter med PKU er 10 mg per kg kroppsvekt. Ta Kuvan som én enkelt daglig dose sammen med et måltid for å øke absorpsjonen, og til samme tid hver dag, helst om morgenen. Legen din kan justere dosen din, vanligvis mellom 5 og 20 mg per kg kroppsvekt per dag, avhengig av tilstanden din.

Dosering ved BH4-mangel

Den anbefalte startdosen med Kuvan hos pasienter med BH4-mangel er 2 til 5 mg per kg kroppsvekt. Ta Kuvan sammen med et måltid for å øke absorpsjonen. Fordel den totale daglige dosen inn i 2 eller 3 doser i løpet av dagen. Legen din kan justere dosen din opp til 20 mg per kg kroppsvekt per dag, avhengig av tilstanden din.

Administrasjonsmåte

PKU-pasienter skal ta den totale daglige dosen én gang per dag, på samme tid hver dag, helst om morgenen.

Pasienter med BH4-mangel skal fordele den totale daglige dosen på 2 eller 3 doser i løpet av dagen.

Sørg for at du vet hvilken dose av Kuvan-pulver legen har forskrevet. Ved nøyaktig dose kan legen foreskrive Kuvan 100 mg pulver til den orale oppløsningen. Sørg for å vite om du skal bruke kun Kuvan 500 mg pulver til den orale oppløsningen eller begge legemidlene for å klargjøre dosen. Vent med å åpne doseposen(e) til du er klar til å bruke dem.

Klargjøre doseposen(e)

- Åpne dosepose(e) med Kuvan pulver til mikstur, oppløsning, ved å brette og rive, eller kutt den stiplede streken i øvre høyre hjørne av doseposen.
- Tøm innholdet fra doseposen(e) i 120 ml til 240 ml vann. Når pulveret er oppløst i vann, skal oppløsningen være klar, fargeløs til gul.

Ta medisinen

- Drikk oppløsningen innen 30 minutter.

Dersom du tar for mye av Kuvan

Dersom du tar mer Kuvan enn forskrevet kan du oppleve bivirkninger som hodepine og svimmelhet. Kontakt lege eller apotek umiddelbart dersom du tar mer Kuvan enn forskrevet.

Dersom du har glemt å ta Kuvan

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta den neste dosen ved vanlig tidspunkt.

Dersom du avbryter behandling med Kuvan

Ikke slutt å bruke Kuvan uten først å ha rådført deg med legen din, da fenylalaninnivået i blodet ditt kan øke.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det er rapportert enkelte tilfeller av allergiske reaksjoner (slik som hudutslett og alvorlige reaksjoner). Hyppigheten er ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås fra de tilgjengelige dataene).

Hvis du har røde, kløende, hovne områder (elveblest), rennende nese, rask eller ujevn puls, hevelse i tungen og halsen din, nysing, pipende pust, alvorlige pustevansker eller svimmelhet kan du ha en alvorlig allergisk reaksjon på legemidlet. Hvis du merker disse tegnene skal du kontakte legen din umiddelbart.

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

Hodepine og rennende nese.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 10 personer)

Sår hals, tett nese, hoste, diaré, oppkast, magesmerter og for lavt fenylalaninnivå på blodprøver (se avsnitt 2: “Advarsler og forsiktighetsregler”).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kuvan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på doseposen og esken etter ”EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kuvan

- Virkestoff er sapropterindihydroklorid. Hver dosepose inneholder 500 mg sapropterindihydroklorid (tilsvarende 384 mg sapropterin).
- Andre innholdsstoffer er mannitol (E421), kaliumsitrat (E332), sukralose (E955), askorbinsyre (E300).

Hvordan Kuvan ser ut og innholdet i pakningen

Pulveret til mikstur, oppløsning, er et off-white til svakt gult pulver, fylt i enhetsdoseposer som inneholder 500 mg sapropterindihydroklorid.

Hver eske inneholder 30 doseposer.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.