

**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 Kuvan 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 Kuvan.

#### Dosering

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.

#### *PKU*

Startdosen med Kuvan hos voksne og barn med PKU er 10 mg/kg kroppsvekt en 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 en gang daglig. Dosene kan justeres opp til 20 mg/kg/dag. For å optimalisere den terapeutiske effekten kan det være nødvendig å dele den totale daglige dosen i 2 eller 3 doser, fordelt gjennom dagen.

### *Pediatrik populasjon*

Doseringen er den samme for voksne og barn.

### *Eldre pasienter*

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

### *Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon*

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

### Responsbestemmelse

Det er spesielt viktig å initiere Kuvan 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 Kuvan bestemmes ved reduksjon av fenylalanin i blodet.

Fenylalaninnivåene i blodet bør kontrolleres før Kuvan initieres samt etter 1 ukes administrasjon av Kuvan med anbefalt startdose. Dersom reduksjonen av fenylalaninnivået i blodet ikke er tilfredsstillende, kan Kuvandosen økes ukentlig til maksimalt 20 mg/kg/dag med fortsatt ukentlig overvåking av fenylalaninnivået i blodet over en periode på en måned. Fenylalanininntaket gjennom kosten 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 Kuvan 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).

### Dosejustering

Behandling med Kuvan 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 sapropterindihydrokloriddosen eller fenylalanininntaket gjennom kosten.

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 Kuvan skal vurderes.

Seponering av behandlingen med Kuvan 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.

### Administrasjonsmåte

Tablettene skal gis som en daglig enkeltdose sammen med et måltid for å øke absorpsjonen. Dosen skal gis til samme tid hver dag, fortrinnsvis om morgenen.

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 en kopp med vann. Tablettene løses opp etter 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.

#### *Voksne*

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

#### *Pediatrik populasjon*

##### Barn over 20 kg kroppsvekt

Det forskrevne antall tabletter skal legges i et glass eller i en kopp med opp til 120 ml vann. Tablettene løses opp etter omrøring.

##### Barn opp til 20 kg kroppsvekt

Utstyret som kreves for dosering av barn opp til 20 kg kroppsvekt (dvs. medisinkopp med doseringsmerker for 20, 40, 60 og 80 ml; 10 ml og 20 ml orale doseringssprøyter 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.

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 daglige dosen. De forskrevne antall tabletter for en dose på 2, 5, 10 og 20 mg/kg/dag skal legges i en medisinkopp 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 oppløsningen ikke skal administreres i sin helhet, i henhold til den forskrevne dosen, skal en oral doseringssprøyte brukes for å trekke opp mengden med oppløsning som skal administreres og overføres til et nytt glass eller kopp for administrering av legemidlet. For små barn som ikke kan drikke fra et glass eller en kopp kan oppløsningen, som tilsvarer den forskrevne daglige dosen, administreres inn i munnen med den orale doseringssprøyten. En 10 ml oral doseringssprøyte bør brukes for administrering av mengder  $\leq 10$  ml og en 20 ml oral doseringssprøyte for administrering av mengder  $> 10$  ml.

Tabell 1 angir doseringsinformasjon for barn opp til 20 kg for en dose på 2 mg/kg pr. dag. Tabell 2 angir doseringsinformasjon for 5 mg/kg pr. dag. Tabell 3 angir doseringsinformasjon for 10 mg/kg pr. dag. Tabell 4 angir doseringsinformasjon for 20 mg/kg pr. dag.

**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	Mengde med oppløsning (ml)	Mengde med oppløsning som skal administreres (ml) (avrundet)
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

**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	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

**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	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

**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	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

Etter administrering: All resterende oppløsning skal kastes ettersom det ikke skal brukes etter 20 minutter.

Stempelet skal fjernes fra den orale doseringsprøyten sylindere for rengjøring. Begge delene av den orale doseringsprøyten og medisinkoppen skal vaskes med varmt vann og lufttørkes. Når den orale doseringsprøyten er tørr skal stempelet settes tilbake i sylindere. Den orale doseringsprøyten og medisinkoppen 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 det fenylalanintyrosin-dihydroksi-L-fenylalanin (DOPA) stoffskiftet, kan resultere i utilstrekkelig proteinsyntese og neurotransmittsyntese i kroppen. For lavt fenylalanin- og tyrosinnivå i blodet over lang tid i spedbarnsalderen er forbundet med svekket nevrologisk utvikling. Aktiv oppfølging av fenylalanininntaket gjennom kosten, 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 der fenylalaninnivået i blodet kan øke.

#### Krampeanfalle

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

Tilbakefalle, definert som økt fenylalaninnivå i blodet som er høyere enn nivået før behandling, kan oppstå ved opphør av behandling.

Det er begrensede data vedrørende langtidsbruk av Kuvan.

#### Natriuminnhold

Dette legemiddelet 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 nitrogenoksyd-syntetase. Forsiktighet er anbefalt ved samtidig bruk av Kuvan og alle legemidler som kan gi vasodilatasjon, inkludert de som administreres topisk, ved å påvirke nitrogenoksid (NO) metabolismen eller -funksjonen, inkludert klassiske NO-donorer (f. eks glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), kalsiumnitroprussid (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 vekstsvik 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. Begrenset fenylalanininnhold i dietten før og gjennom graviditeten etter råd 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 en ytterligere klinisk studie, opplevde bivirkninger. De vanligste rapporterte bivirkningene er redusert aminosyrenivå (hypofenylalaninemi), oppkast og rhinitt.

##### Tabulert liste over bivirkninger

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 ( $< 1/10\ 000$ ), frekvens 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: Rhinorrhoe

Vanlige: Faryngolaryngeal smerte, 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 per dag. Overdose skal behandles symptomatisk.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

#### Virkningsmekanisme

Hyperfenylalaninemi (HPA) diagnostiseres som en unormal økning av fenylalaninnivået i blodet, og skyldes vanligvis autosomale 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 bortfall i genene som koder for ett av de fem enzymene som er involvert i biosyntesen eller gjenbruket 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 fenylalanin gjennom kosten. Målsettingen for å gi Kuvan til pasienter med BH4-mangel er å erstatte det utilstrekkelige nivået av BH4 ved å 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 kosten.

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  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$  og  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$ . Middelerdien  $\pm$  SD for reduksjon av fenylalaninnivået i blodet fra baseline ved slutten av studieperioden på 6 uker, var  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$  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  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ , 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 egen 10-ukers, placebokontrollert studie, ble 45 PKU-pasienter med fenylalaninnivå i blodet kontrollert med en stabil diett med begrenset fenylalanin (fenylalanin i blodet  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$  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  $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). Etter 3 uker fortsatte pasientene i både sapropterin- og placebobehandlingsgruppene på den begrensede fenylalanindietten og daglig kosttildeling av fenylalanin ble økt eller redusert ved bruk av standardiserte fenylalanintillegg med et mål om å opprettholde fenylalaninnivået i blodet på  $< 360 \mu\text{mol/l}$ . Det var en signifikant forskjell i toleranse for fenylalanin i kosten i gruppen behandlet med sapropterindihydroklorid sammenlignet med placebogruppen. Middelerdien  $\pm$  SD for økning av toleransen for fenylalanin i kosten var  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/dag}$  for gruppen behandlet med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, sammenlignet med  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/dag}$  for placebogruppen ( $p=0,006$ ). For gruppen behandlet med sapropterin var middelerdien  $\pm$  SD for total toleranse for fenylalanin i kosten  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/dag}$  under behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, sammenlignet med  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/dag}$  før behandling.

### Pediatrisk populasjon

Sikkerheten, effekten og populasjonsfarmakokinetikken 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 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  $\geq 120$  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 ( $\geq 120$  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 ( $C_{\text{max}}$ ) 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 sapropterinprimært fordelt over nyrene, binyrene og leveren, bestemt av totalt og redusert biopterinkonsentrasjonsnivåer. Hos rotter var radioaktivitet funnet i fosteret etter administrasjon av intravenøs radiomerket sapropterin. Utskillelse av totalt biopterin i morsmelk ble påvist hos rotter etter intravenøs administrasjon. Det ble ikke påvist økning i totale biopterinkonsentrasjoner 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 form 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, hjerte-kar, 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)  
Natriumstearylfumarat  
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

Ingen spesielle forholdsregler.

### Håndtering

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

For bruksanvisning, se pkt. 4.2: Dosering og administrasjonsmåte.

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

## **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>.

## **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**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK  
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN ELLER  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT  
GRUNNLAG**

## **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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **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)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og 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.

## **E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN ELLER MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

Ikke relevant.

**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**

Utløpsdato (EXP)

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**10. EVENTUELLE SPESIELLE 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

## **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 syntetisk kopi av en kroppsegen substans 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 voksne og barn 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 den fenylalaninmengden som kan inkluderes i kosten.

Dette legemidlet er også brukt til å behandle en arvelig sykdom kalt BH4-mangel hos voksne og barn i alle aldre, der kroppen ikke kan produsere nok BH4. På grunn av svært lavt BH4-nivå, er 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 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 Kuvandosen 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 fenylalaninnivået tilstrekkelig. Hvis disse ikke kontrolleres nøye før eller når du blir gravid, kan det være skadelig for deg og barnet ditt. Legen din vil overvåke restriksjonsanbefalinger for fenylalanininntak gjennom kosten før og under graviditet.

Hvis det strenge kostholdet ikke reduserer fenylalaninmengden 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.

### PKU

Den anbefalte startdosen med Kuvan hos voksne og barn med PKU er 10 mg per kg kroppsvekt. Ta de oppløselige tablettene som en 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.

### BH4-mangel

Den anbefalte startdosen med Kuvan hos voksne og barn med BH4-mangel er 2 til 5 mg per kg kroppsvekt. Ta de oppløselige tablettene som en 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 opp til 20 mg per kg kroppsvekt per dag, avhengig av tilstanden din. Det kan være nødvendig å dele den totale daglige dosen i 2 eller 3 doser fordelt gjennom dagen, for å optimalisere den terapeutiske effekten.

Tabellen nedenfor viser et eksempel på hvordan riktig dose beregnes

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

### Administrasjonsmåte

#### Bruk hos alle pasienter

Legg antallet forskrevne tabletter i et glass eller i en kopp 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 tilbredningen av Kuvan sammen med et måltid, på samme tid hver dag, helst om morgenen og innen 15 til 20 minutter etter tilberedning.

Ikke svelg tørkemiddelkapselen som ligger i flasken.

#### *Bruk hos voksne*

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

#### *Bruk hos barn over 20 kg kroppsvekt*

Legg antallet forskrevne tabletter i et glass eller i en kopp (opp til 120 ml) med vann og rør til de løses opp.

#### *Bruk hos barn opp til 20 kg kroppsvekt*

Dosen av Kuvan 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 den oppløste tilbredningen av Kuvan sammen med et måltid på samme tid hver dag og helst om morgenen. 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, skal du helle ut det ubrukte legemidlet i husholdningsavfallet. Du må 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
- en medisinkopp med doseringsmerker for 20, 40, 60 og 80 ml
- et glass eller en kopp

- liten skje eller rent redskap å røre med
- oral doseringssprøyte (inndelt i graderinger på 1 ml) (10 ml sprøyte for administrering av mengder  $\leq$  10 ml eller 20 ml sprøyte for administrering av mengder  $>$  10 ml)

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

Legg antallet forskrevne tabletter i medisinkoppen. Hell den mengden med vann i medisinkoppen 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 den orale doseringssprøyten ned i medisinkoppen. 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 den orale doseringssprøyten er overført til et glass eller en kopp 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 den orale doseringssprøyten på 20 ml to ganger for å trekke opp 30 ml (f.eks. 20 ml + 10 ml) oppløsning med Kuvan og overføre det til et glass eller en kopp for administrering). Bruk en 10 ml oral doseringssprøyte for administrering av mengder  $\leq$  10 ml eller en 20 ml oral doseringssprøyte for administrering av mengder  $>$  10 ml.

Dersom barnet ditt er for lite til å drikke fra et glass eller en kopp kan du administrere den oppløste tilbredningen av Kuvan ved bruk av den orale doseringssprøyten. Trekk opp den forskrevne mengden fra oppløsningen som er klargjort i medisinkoppen og plasser den orale doseringssprøyten tupp i barnets munn. Pek den orale doseringssprøyten tupp mot et av kinnene. Skyv stempelet langsomt inn, en liten mengde av gangen, til all oppløsningen i den orale doseringssprøyten er brukt opp.

Kast resten av oppløsningen. Fjern stempelet fra den orale doseringssprøyten sylinder. Vask begge delene av den orale doseringssprøyten og medisinkoppen med varmt vann og la det lufttørke. Når den orale doseringssprøyten er tørr skyves stempelet tilbake i sylindere. Oppbevar den orale doseringssprøyten og medisinkoppen 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), natriumstearylfumarat 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.