

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kuvan 100 mg opløselige tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver opløselig tablet indeholder 100 mg sapropterindihydrochlorid (svarende til 77 mg sapropterin).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Opløselige tabletter

Offwhite til lysegul opløselig tablet med "177" påtrykt den ene flade.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kuvan er indiceret til behandling af hyperfenylalaninæmi (HPA) hos voksne og pædiatriske patienter i alle aldre med fenylketonuri (PKU), som har vist at respondere på denne behandling (se pkt. 4.2).

Kuvan er også indiceret til behandling af hyperfenylalaninæmi (HPA) hos voksne og pædiatriske patienter i alle aldre med tetrahydrobiopterin (BH4) mangel, som har vist at respondere på behandling (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Kuvan skal initieres og superviseres af læger med erfaring i behandling af PKU og BH4-mangel.

Sideløbende med behandlingen med dette lægemiddel er det nødvendigt med tæt kontrol af fenylalanin- og det samlede proteinindtag via kosten for at sikre tilstrækkelig kontrol af fenylalaninniveauet i blodet og ernæringsbalancen.

Da HPA, hvad enten det er forårsaget af PKU eller af BH4-mangel, er en kronisk tilstand, er Kuvan beregnet til langtidsbehandling, når behandlingsrespons er påvist (se pkt. 5.1).

Dosering

PKU

Initialdosis til voksne og pædiatriske PKU-patienter er 10 mg/kg dagligt som enkeltdosis.

Dosisjustering, almindeligvis til mellem 5 og 20 mg/kg/dag, kan foretages for at opnå og fastholde det af lægen definerede tilfredsstillende fenylalanin i blodet.

BH4-mangel

Initialdosis af Kuvan til voksne og pædiatriske patienter med BH4-mangel er 2 til 5 mg/kg daglig samlet dosis afhængigt af legemsvægt. Dosis kan justeres op til i alt 20 mg/kg pr. dag.

Kuvan findes som tabletter à 100 mg. Den daglige beregnede dosis på basis af kropsvægt bør afrundes til nærmeste multiplum af 100. Eksempelvis bør en beregnet dosis fra 401 til 450 mg rundes ned til 400 mg svarende til 4 tabletter. En beregnet dosis fra 451 til 499 mg bør rundes op til 500 mg svarende til 5 tabletter.

Dosisjustering

Behandlingen med sapropterin kan reducere fenylalaninniveauet i blodet til under det tilstræbte terapeutiske niveau. Det kan være nødvendigt at justere Kuvan-dosen eller ændre på indtaget af fenylalanin gennem kosten med henblik på at opnå og opretholde et fenylalaninniveau i blodet, der ligger inden for det tilstræbte terapeutiske interval.

Fenylalanin- og tyrosinniveauet i blodet bør testes en til to uger efter hver dosisjustering og herefter overvåges regelmæssigt i henhold til den behandlende læges anvisninger. Dette gælder især for den pædiatriske population.

Hvis fenylalaninniveauet i blodet ikke kan holdes på et tilstrækkeligt niveau under behandlingen med Kuvan, bør man undersøge, om patienten overholder behandlingen og kostplanen, før ændringer af sapropterindosen overvejes.

Behandlingen må kun seponeres under lægelig overvågning. Det kan være nødvendigt med hyppigere overvågning, idet fenylalaninniveauet i blodet muligvis stiger. Det kan være nødvendigt at foretage ændringer i kostplanen for at opretholde et fenylalaninniveau i blodet, der ligger inden for det tilstræbte terapeutiske interval.

Bestemmelse af respons

Det er vigtigt at initiere behandling så tidligt som muligt for at forebygge irreversible neurologiske skader hos pædiatriske patienter og tab af kognitive funktioner og psykiske sygdomme hos voksne patienter på grund af vedvarende forhøjet fenylalanin i blodet.

Respons på dette lægemiddel bestemmes ved et fald i blodfenylalanin. Fenylalanin i blodet bør måles inden administrtion af Kuvan og efter 1 uges brug af den anbefalede initialdosis. Hvis fenylalanin i blodet ikke reduceres tilstrækkeligt, kan dosis øges en gang om ugen til maksimalt 20 mg/kg/dag med fortsat ugentligt monitorering af fenylalanin i blodet gennem en periode på en måned. Fenylalanin indtaget via kosten bør holdes på et konstant niveau i denne periode.

Et tilfredsstillende behandlingsrespons er defineret som en $\geq 30\%$ reduktion af fenylalanin i blodet eller opnåelse af et fenylalaninniveau, der af den behandlende læge er sat som mål for den enkelte patient. Patienter, som ikke opnår et sådan respons inden for testperioden på 1 måned, bør betragtes som nonresponders, disse patienter bør ikke behandles med Kuvan, og Kuvan bør seponeres.

Når det én gang er påvist, at patienten responderer på lægemidlet, kan dosis justeres inden for 5 til 20 mg/kg/dag i overensstemmelse med behandlingsrespons.

Det anbefales, at fenylalanin og tyrosin i blodet testes 1-2 uger efter hver enkelt dosisjustering og derefter monitoreres regelmæssigt efter den behandlende læges anvisninger. Patienter, der er i behandling med Kuvan, skal fortsætte deres diæt behandling med reduceret indtag af fenylalanin og gennemgå regelmæssige kliniske vurderinger (i form af monitorering af fenylalanin og tyrosin i blodet, kostindtag og psykomotorisk udvikling).

Særlig population

Ældre

Kuvans sikkerhed og virkning hos patienter over 65 år er ikke klarlagt. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til ældre patienter.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Kuvans sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion er ikke klarlagt. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til sådanne patienter.

Pædiatrisk population

Doseringen er den samme for voksne, børn og unge.

Administration

Kuvan-tabletterne bør indtages i forbindelse med et måltid for at øge absorptionen.

For patienter med PKU skal Kuvan administreres som en enkelt daglig dosis og foregå på samme tidspunkt hver dag, gerne om morgenen.

For patienter med BH4-mangel skal den samlede daglige dosis deles i 2 eller 3 indtagelser fordelt i løbet af dagen.

Patienter skal informeres om ikke at indtage tørrekapslen i tabletbeholderen.

Det foreskrevne antal tabletter hældes i et glas eller en kop med vand og omrøres til de er opløst. Det kan vare et par minutter før end tabletterne er opløst. For at fremskynde opløsningen kan tabletterne knuses. Der vil kunne ses små partikler i opløsningen, men disse vil ikke påvirke lægemidlets effekt. Opløsningen bør drikkes inden for 15 til 20 minutter.

Patienter med en kropsvægt over 20 kg

Det foreskrevne antal tabletter hældes i et glas eller i en kop med 120 til 240 ml vand og omrøres, til de er opløst.

Børn med en kropsvægt på op til 20 kg

De nødvendige doseringsremedier til børn med en kropsvægt på op til 20 kg (dvs. bæger med målemarkeringer ved 20, 40, 60 og 80 ml; 10 ml og 20 ml orale sprøjter med målemarkeringer hver 1 ml) følger ikke med Kuvan-pakningen. Disse remedier leveres til de specialiserede pædiatriske centre for medfødte metaboliske forstyrrelser og skal gives til patienternes omsorgspersoner.

Afhængigt af dosis (i mg/kg/dag) skal det passende antal tabletter opløses i et volumen af vand som angivet i tabel 1-4, hvor volumen af opløsningen, der skal administreres, beregnes i henhold til den ordinerede samlede daglige dosis. Det ordinerede antal tabletter for en dosis på 2, 5, 10 og 20 mg/kg/dag skal placeres i et bæger (med målemarkeringer ved 20, 40, 60 og 80 ml) sammen med vandmængden, der er angivet i tabel 1-4, og omrøres, indtil de er opløst.

Hvis kun en del af denne opløsning skal administreres, skal der anvendes en oral sprøjte til at trække det volumen opløsning op, der skal administreres. Opløsningen kan herefter overføres til et andet bæger med henblik på administration af lægemidlet. Småbørn kan få administreret opløsningen via en oral sprøjte. En 10 ml oral sprøjte skal anvendes til administration af volumener ≤ 10 ml og en 20 ml oral sprøjte til administration af volumener > 10 ml.

Tabel 1: Doseringstabel for 2 mg/kg dagligt til børn, der vejer op til 20 kg

Vægt (kg)	Samlet dosis (mg/dag)	Antal tabletter, der skal opløses (kun breve af 100 mg styrken)	Volumen af opløsningen (ml)	Volumen af opløsning, der 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

*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 20 minutter til tabletopløsning.

Tabel 2: Doseringstabel for 5 mg/kg dagligt til børn, der vejer op til 20 kg

Vægt (kg)	Samlet dosis (mg/dag)	Antal tabletter, der skal opløses (kun breve af 100 mg styrken)	Volumen af opløsningen (ml)	Volumen af opløsning, der 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

*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 20 minutter til tabletopløsning.

Tabel 3: Doseringstabel for 10 mg/kg dagligt til børn, der vejer op til 20 kg

Vægt (kg)	Samlet dosis (mg/dag)	Antal tabletter, der skal opløses (kun breve af 100 mg styrken)	Volumen af opløsningen (ml)	Volumen af opløsningen der 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

*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 20 minutter til tabletopløsning.

Tabel 4: Doseringstabel for 20 mg/kg dagligt til børn, der vejer op til 20 kg

Vægt (kg)	Samlet dosis (mg/dag)	Antal tabletter, der skal opløses (kun breve af 100 mg styrken)	Volumen af opløsningen (ml)	Volumen af opløsningen der 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

*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 20 minutter til tabletopløsning.

Stemplet skal fjernes fra sprøjtecylinderen på den orale sprøjte ved rengøring. Begge den orale sprøjtes dele og bægre bør vaskes med varmt vand og lufttørres. Når den orale sprøjte er tør, skal stemplet igen på plads i sprøjtecylinderen. Den orale sprøjte og bægre skal opbevares indtil næste anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Indtagelse af diæt

Patienter, der er i behandling med Kuvan, skal fortsætte deres diæt behandling med reduceret fenylalanin indtag og gennemgå regelmæssige kliniske vurderinger (i form af monitorering af fenylalanin og tyrosin i blodet, kostindtag og psykomotorisk udvikling).

Lave niveauer af fenylalanin og tyrosin i blodet

Vedholdende eller tilbagevendende dysfunktion af fenylalanin-tyrosin-dihydroxy-L-fenylalanin (DOPA) metabolismen kan medføre utilstrækkelig protein- og neurotransmittersyntese. Langvarig eksponering for lave fenylalanin- og tyrosinniveauer i blodet i barndommen er associeret med nedsat udvikling af nervesystemet. Under behandling med Kuvan er det derfor nødvendigt med en tæt kontrol af fenylalanin- samt det generelle proteinindtag via kosten for at sikre tilstrækkelig kontrol af fenylalanin- og tyrosin i blodet samt af ernæringsbalancen.

Helbredsændringer

Det anbefales, at patienten konsulterer en læge under sygdom, da fenylalaninniveauet i blodet kan øges.

Krampesygdomme

Der bør udvises forsigtighed, når Kuvan ordineres til patienter i behandling med levodopa. Der er observeret tilfælde af kramper, forværring af kramper, øget ophidselse og irritabilitet ved samtidig administration af levodopa og sapropterin hos patienter med BH4-mangel (se pkt. 4.5).

Seponering af behandling

Rebound-effekt (defineret som øgning af fenylalanin i blodet til et niveau højere end det, der blev observeret forud for behandlingsstart) kan opstå ved seponering.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, det vil sige, at det i det væsentlige er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Til trods for at samtidig administration af dihydrofolatreduktaseinhibitorer (f.eks. methotrexat, trimethoprim) ikke er undersøgt, er det muligt, at sådanne lægemidler kan interferere med metabolismen af BH4. Forsigtighed anbefales, hvis sådanne lægemidler anvendes under Kuvan-behandling.

BH4 er en cofaktor for nitrogenoxidsyntase. Der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig behandling med Kuvan og lægemidler, der kan medføre vasodilatation (inklusive topikale lægemidler) via nitrogenoxids (NO) metabolisme eller virkning. Dette inkluderer også klassiske NO-donorer (f.eks.

glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin), phosphodiesterase type-5 (PDE-5)-inhibitorer og minoxidil.

Kuvan bør anvendes med forsigtighed hos patienter i samtidig behandling med levodopa. Der er observeret tilfælde af kramper, forværring af kramper og øget ophidselse og irritabilitet ved samtidig behandling med levodopa og sapropterin hos patienter med BH4-mangel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Kuvan til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling.

Tilgængelige data vedrørende den maternelle og/eller embryoføtale risiko forbundet med sygdommen fra *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study* fra et begrænset antal graviditeter og levendefødsler (mellem 300-1.000) hos kvinder med PKU viste, at ukontrollerede fenylalaninniveauer over 600 µmol/l er forbundet med en meget stor incidens af neurologiske anomalier, hjerte- og vækstanomalier samt ansigtsdysmorfier.

Det maternelle fenylalaninniveau i blodet skal derfor holdes under tæt kontrol før og under graviditet. Hvis det maternelle fenylalaninniveau ikke kontrolleres tæt før og under graviditet, kan det skade såvel den gravide som fosteret. For denne patientgruppe er førstevalgsbehandlingen forud for og under graviditet diætbehandling med reduktion af fenylalaninindtagelsen under vejledning fra en læge.

Brug af Kuvan bør kun overvejes, når streng diæt ikke kan reducere blodfenylalanin tilstrækkeligt. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til gravide.

Amning

Det er ukendt, om sapropterin eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Kuvan må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der blev ikke observeret nogen virkning af sapropterin på mandlig eller kvindelig fertilitet i prækliniske studier.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Kuvan påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Ca. 35% af de 579 patienter i alderen 4 år og derover, som blev behandlet med sapropterindihydrochlorid (5-20 mg/kg/dag) i de kliniske forsøg med Kuvan, oplevede bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger var hovedpine og rinoré.

I et andet klinisk studie oplevede ca. 30 % af 27 børn under 4 år i behandling med sapropterindihydrochlorid (10 eller 20 mg/kg/dag) bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger er ”nedsat aminosyreniveau” (hypofenylalaninæmi), opkastning og rhinitis.

Tabel over bivirkninger

I de pivotale kliniske forsøg med Kuvan og ud fra erfaringerne efter markedsføringen blev nedenstående bivirkninger identificeret.

De følgende definitioner gælder for den terminologi over hyppighed, der anvendes herefter:

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

I hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne listet efter faldende alvorlighed.

Immunsystemet

Ikke kendt: Overfølsomhedsreaktioner (herunder alvorlige allergiske reaktioner) og udslæt

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Hypofenylalaninæmi

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget almindelig: Rinoré

Almindelig: Faryngolaryngealsmerte, nasal kongestion, hoste

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Diarré, emesis, abdominalsmerter, dyspepsi, kvalme

Ikke kendt: Gastritis, øsofagitis

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn svarer stort set til bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Hovedpine og svimmelhed er indberettet efter indgift af sapropterindihydrochlorid over den anbefalede maksimumdosis på 20 mg/kg/dag. Behandling af overdosering bør rettes mod symptomerne. Der blev observeret en forkortelse af QT-intervallet (-8,32 msek.) i en undersøgelse med en enkelt supra-terapeutisk dosis på 100 mg/kg (5 gange den maksimale, anbefalede dosis). Dette skal tages i betragtning ved administration af patienter, som har et allerede eksisterende forkortet QT-interval (f.eks. patienter med familiært kort QT-syndrom).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, diverse midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, ATC-kode: A16AX07

Virkningsmekanisme

Hyperfenylalaninæmi (HPA) diagnosticeres ved en abnorm forhøjelse af fenylalanin i blodet. Sygdommen er almindeligvis forårsaget af autosomale recessive mutationer i fenylalanin hydroxylase enzymet (fenylalaninketonuri, PKU) eller i de enzymer, som er involveret i biosyntesen eller regeneration af 6R-tetrahydrobiopterin (6R-BH₄, BH₄-mangel). BH₄-mangel er en gruppe sygdomme der skyldes mutationer eller deletioner i de gener, der koder for et af de 5 enzymer, som er involveret i biosyntesen eller regenerationen af BH₄. I begge tilfælde bliver fenylalanin ikke tilstrækkeligt omdannet til aminosyren tyrosin, hvilket fører til øget niveau af fenylalanin i blodet.

Sapropterin er en syntetisk udgave af det naturligt forekommende 6R-BH₄, som er en cofaktor for fenylalanin-, tyrosin- og tryptophan hydroxylase.

Rationalet for behandling med Kuvan hos patienter med PKU, der responderer på BH₄-behandling, er at øge aktiviteten af den defekte fenylalaninhydroxylase. Derved øges eller genoprettes den oxidative fenylalaninmetabolisme til et niveau, der er tilstrækkeligt til at reducere eller opretholde fenylalaninniveauet i blodet, forebygge eller mindske yderligere fenylalaninophobning samt øge tolerancen over for indtaget af fenylalanin via kosten. Rationalet for behandling med Kuvan hos patienter med BH₄-mangel er at erstatte det manglende BH₄, hvor ved aktiviteten af fenylalanin hydroxylase genoprettes.

Klinisk virkning

Fase III i det kliniske udviklingsprogram for Kuvan omfattede 2 randomiserede, placebokontrollerede forsøg med PKU-patienter. Disse forsøg viste, at Kuvan effektivt reducerede fenylalanin i blodet og øgede tolerancen over for indtaget af fenylalanin i kosten.

Behandling med sapropterindihydrochlorid 10 mg/kg dag reducerede fenylalanin i blodet signifikant sammenlignet med placebo i 88 patienter med dårligt kontrolleret PKU og forhøjet fenylalaninniveau i blodet ved screening. *Baseline*-fenylalanin i blodet i den Kuvan-behandlede gruppe og i placebogruppen var sammenlignelig med en middel \pm SD baseline-værdi på henholdsvis $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ og $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. Middel \pm SD-reduktionen fra baseline var $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ i gruppen behandlet med sapropterin (n=41) sammenholdt med en øgning på $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ i placebogruppen (n=47) ($p < 0,001$). For patienter med *baseline*-fenylalanin i blodet $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ blev niveauet efter endt 6 ugers forsøg reduceret til $< 600 \mu\text{mol/l}$ hos 41,9% (13/31) af de sapropterin behandlede og hos 13,2% (5/38) af de placebobehandlede ($p = 0,012$).

I et separat 10 ugers, placebokontrolleret forsøg blev 45 PKU-patienter, behandlet med fast fenylalaninbegrænset diæt (fenylalanin i blodet $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ ved forsøgsstart), randomiseret i forholdet 3:1 til behandling med sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg daglig (n=33) og placebo (n=12). Efter 3 ugers behandling med sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg daglig var fenylalanin i blodet reduceret signifikant; den gennemsnitlige reduktionen i *baseline*-niveauet (\pm SD) var $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Efter 3 ugers behandling fortsatte patienterne i sapropterindihydrochlorid- og placebogruppen deres fenylalaninbegrænsede diæt, samtidig med at fenylalaninindtaget via kosten enten blev øget eller mindsket ved hjælp af standardiseret fenylalanintilskud. Formålet var at fastholde fenylalanin i blodet $< 360 \mu\text{mol/l}$. Der var en signifikant forskel i tolerancen over for fenylalaninindtaget via kosten i gruppen behandlet med sapropterindihydrochlorid sammenlignet med placebogruppen. Den daglige gennemsnitlige (\pm SD) tolerable forøgelse i fenylalaninindtaget via kosten var $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg}$ i gruppen, behandlet med sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg daglig, sammenlignet med $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg}$ for placebogruppen ($p = 0,006$). I gruppen behandlet med sapropterin var det gennemsnitlige (\pm SD) maksimalt tolererede fenylalaninindtag via kosten $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg}$ daglig under behandling med sapropterindihydrochlorid sammenlignet med $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg}$ daglig før behandlingsstart.

Pædiatrisk population

Kuvans sikkerhed, virkning og populationsfarmakokinetik hos pædiatriske patienter i alderen <7 år blev undersøgt i to åbne studier.

Det første studie var et åbent, randomiseret kontrolleret multicenterstudie hos børn <4 år med en bekræftet PKU-diagnose.

56 pædiatriske patienter med PKU <4 år blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten 10 mg/kg/dag Kuvan sammen med en fenylalaninbegrænset diæt (n=27) eller en fenylalaninbegrænset diæt alene (n=29) i løbet af en 26-ugers studieperiode.

Hensigten var, at alle patienter opretholdt fenylalanin i blodet inden for et interval på 120-360 µmol/l (defineret som ≥ 120 til < 360 µmol/l) via en overvåget diætindtagelse i løbet af den 26-ugers studieperiode. Hvis en patients tolererede fenylalaninindtagelse efter ca. 4 uger ikke var øget med >20 % *versus* baseline, blev Kuvan-dosis øget til 20 mg/kg/dag i et enkelt trin.

Resultaterne af dette studie viste, at en daglig dosering på 10 eller 20 mg/kg/dag Kuvan sammen med en fenylalaninbegrænset diæt førte til statistisk signifikante forbedringer i tolereret fenylalaninindtagelse via kosten sammenlignet med reduceret fenylalaninindtagelse via kosten alene med opretholdt fenylalaninniveau i blodet i målområdet (≥ 120 til < 360 µmol/l). Den justerede gennemsnitlige tolererede fenylalaninindtagelse via kosten i gruppen, der fik Kuvan sammen med en fenylalaninbegrænset diæt, var 80,6 mg/kg/dag og var statistisk signifikant højere ($p < 0,001$) end den justerede gennemsnitlige tolererede fenylalaninindtagelse via kosten i gruppen, der udelukkende fik fenylalaninbegrænset diæt (50,1 mg/kg/dag). I det kliniske forsøgs forlængelsesperiode opretholdt patienterne den tolererede fenylalaninindtagelse via kosten, mens de fik behandling med Kuvan sammen med en fenylalaninbegrænset diæt, og udviste dermed en vedvarende fordel over 3,5 år.

Det andet studie var et ikke-kontrolleret, åbent multicenterstudie, der evaluerede sikkerhed og virkning af Kuvan 20 mg/kg/dag på bevarelse af den neurokognitive funktion, sammen med en fenylalaninbegrænset diæt hos børn med PKU, som var under 7 år gamle ved indtræden i studiet. Del 1 af studiet (4 uger) vurderede patienternes reaktion på Kuvan; Del 2 af studiet (op til 7 års opfølgning) evaluerede den neurokognitive funktion med alderssvarende metoder og monitorerede den langsigtede sikkerhed hos patienter, der reagerede på Kuvan. Patienter med eksisterende nedsat neurokognitiv funktion (IQ <80) blev udelukket fra studiet. 93 patienter deltog i Del 1, og 65 patienter deltog i Del 2, hvoraf 49 (75 %) patienter fuldførte studiet, og 27 (42 %) patienter leverede Full Scale IQ (FSIQ)-data ved år 7.

Gennemsnitlige indekser for diætkontrol blev opretholdt mellem 133 µmol/l og 375 µmol/l fenylalanin i blodet for alle aldersgrupper på alle tidspunkter. Ved baseline var gennemsnitlig Bayley-III-score (102, SD=9,1, n=27), WPPSI-III-score (101, SD=11, n=34) og WISC-IV-score (113, SD=9,8, n=4) inden for det gennemsnitlige interval for den normative population.

Blandt 62 patienter med mindst to FSIQ-vurderinger var den 95 % nedre grænse for konfidensintervallet for den gennemsnitlige ændring i løbet af en 2-årig periode -1,6 points, som ligger inden for den klinisk forventede variation på ± 5 points. Der blev ikke identificeret yderligere bivirkninger med langtidsbehandling med Kuvan i en gennemsnitlig periode på 6,5 år hos børn i alderen under 7 år ved indtræden i studiet.

Få studier er udført med patienter under 4 år med BH4-mangel med anvendelse af en anden sapropterinformulering med samme aktive substans eller med et andet, ikke-godkendt BH4-produkt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Sapropterin absorberes efter oral administration af den opløste tablet, og maksimal blodkoncentration (C_{max}) opnås 3 til 4 timer efter dosering under faste. Hastighed og omfang af absorptionen af

sapropterin er afhængig af fødeindtaget. Absorptionen af sapropterin er større efter et fedt- og kalorierigt måltid sammenlignet med faste, hvilket gennemsnitligt resulterer i 40-85% større maksimale blodkoncentrationer, opnået 4 til 5 timer efter indgift.

Den absolutte biotilgængelighed eller den humane biotilgængelighed efter oral administration er ukendt.

Fordeling

I prækliniske forsøg blev sapropterin først og fremmest fordelt i nyrer, binyrer og lever vurderet ud fra de totale og reducerede biopterinkoncentrationer. Efter intravenøs indgift af radioaktivt mærket sapropterin i rotter kunne radioaktivitet spores i fostrene. Udskillelsen af total biopterin i mælk sås hos rotter efter intravenøs indgift. Der sås ingen øgning af total biopterinkoncentrationer hverken i fostre eller i mælk hos rotter efter peroral indgift af 10 mg/kg sapropterindihydrochlorid.

Biotransformation

Sapropterindihydrochlorid metaboliseres hovedsageligt i leveren til dihydrobiopterin og biopterin. Da sapropterindihydrochlorid er en syntetisk version af det naturligt forekommende 6R-BH₄, må det rimeligvis kunne antages at metaboliseres på samme vis, inklusive 6R-BH₄-regeneration.

Elimination

Efter intravenøs indgift i rotter af sapropterindihydrochlorid sker udskillelsen overvejende i urinen. Efter peroral indgift sker udskillelsen overvejende i fæces, mens en mindre del udskilles i urinen.

Populationsfarmakokinetik

En populationsfarmakokinetisk analyse af sapropterin, der omfattede patienter fra fødsel til 49 år, viste, at kropsvægten er den eneste kovariat, der i væsentlig grad påvirker clearance og fordelingsvolumen.

Lægemedelinteraktioner

In vitro-studier

In vitro hæmmer sapropterin ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5 og inducerer ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5.

På baggrund af et *in vitro*-studie er der potentiale for, at sapropterindihydrochlorid hæmmer p-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP) i tarmen ved terapeutiske doser. Der er brug for en højere intestinal koncentration af Kuvan for at hæmme BCRP end P-gp, da hæmningsevnen i tarmen for BCRP (IC₅₀=267 µM) er lavere end P-gp (IC₅₀=158 µM).

In vivo-studier

Administration af en enkelt dosis Kuvan i maksimal terapeutisk dosis på 20 mg/kg til raske forsøgspersoner havde ingen indvirkning på farmakokinetikken af en enkelt dosis digoxin (P-gp-substrat), som blev administreret samtidig. På baggrund af *in vitro*- og *in vivo*-resultaterne er det usandsynligt, at samtidig administration af Kuvan vil øge systemisk eksponering for lægemidler, der er substrater for BCRP.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi (CNS, respiration, hjerte-kar, urogenitalregion) og reproduktionstoksicitet.

Hos rotter blev der mikroskopisk observeret en øget incidens af ændret nyremorfologi (basofili i samlerørene) efter kronisk oral administration af sapropterindihydrochlorid i doser svarende til eller lidt over den anbefalede humandosering.

Sapropterin fandtes svagt mutagent i bakterieceller, og en øget hyppighed af kromosomafvigelser sås i lunge- og ovarieceller fra kinesiske hamstre. Sapropterin er imidlertid hverken vist genotoksisk i *in vitro* test med humane lymfocytter eller i *in vivo* mikronukleustest i knoglemarv fra mus.

Det blev ikke observeret tumorigen aktivitet i et karcinogenicitetsstudie hos mus ved en oral dosis på op til 250 mg/kg/dag (12,5 til 50 gange det terapeutiske dosisinterval hos mennesker).

Emesis er set såvel i sikkerhedsfarmakologiske studier som i toksicitetsstudier med gentagne doser. Emesis menes at være relateret til sapropterinopløsningens pH.

Der er ikke sikker evidens for teratogen aktivitet hos hverken mus eller kaniner ved doser på ca. 3 gange og ca. 10 gange den anbefalede humane dosis på 20 mg/kg/dag baseret på kropsoverfladeareal.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)
Calciumhydrogenphosphat, vandfrit
Crospovidone type A
Ascorbinsyre (E300)
Natriumstearylfumarat
Riboflavin (E101)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Hold tabletholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

High-density polyethylen (HDPE)-tabletholder med børnesikret lukke. Tabletholderen er forsynet med et aluminiumssegel. Hver tabletholder indeholder en tørrekapsel af plastik (silicagel).

Hver tabletholder indeholder 30, 120 eller 240 tabletter.

1 tabletholder pr. æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Håndtering

Patienterne skal informeres om, at de ikke må sluge tørrekapslen i tabletbekholderen.

For instruktioner om administration, se pkt. 4.2.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. december 2008
Dato for seneste fornyelse: 2. december 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Dato for ændring af teksten: {MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kuvan 100 mg pulver til oral opløsning
Kuvan 500 mg pulver til oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Kuvan 100 mg pulver til oral opløsning

Hvert brev indeholder 100 mg sapropterindihydrochlorid (sapropterin dihydrochloride) (svarende til 77 mg sapropterin).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
Hvert brev indeholder 0,3 mmol (12,6 mg) kalium.

Kuvan 500 mg pulver til oral opløsning

Hvert brev indeholder 500 mg sapropterindihydrochlorid (sapropterin dihydrochloride) (svarende til 384 mg sapropterin).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
Hvert brev indeholder 1,6 mmol (62,7 mg) kalium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral opløsning
Offwhite til lysegult pulver

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kuvan er indiceret til behandling af hyperfenylalaninæmi (HPA) hos voksne og pædiatriske patienter i alle aldre med fenylketonuri (PKU), som har vist at respondere på denne behandling (se pkt. 4.2).

Kuvan er også indiceret til behandling af hyperfenylalaninæmi (HPA) hos voksne og pædiatriske patienter i alle aldre med tetrahydrobiopterin (BH4) mangel, som har vist at respondere på behandling (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Kuvan skal initieres og superviseres af læger med erfaring i behandling af PKU og BH4-mangel.

Sideløbende med behandlingen med dette lægemiddel er det nødvendigt med tæt kontrol af fenylalanin- og det samlede proteinindtag via kosten for at sikre tilstrækkelig kontrol af fenylalaninniveauet i blodet og ernæringsbalancen.

Da HPA, hvad enten det er forårsaget af PKU eller af BH4-mangel, er en kronisk tilstand, er Kuvan beregnet til langtidsbehandling, når behandlingsrespons er påvist. (se pkt. 5.1).

Dosering

PKU

Initialdosis til voksne og pædiatriske PKU-patienter er 10 mg/kg dagligt som enkeltdosis. Dosisjustering, almindeligvis til mellem 5 og 20 mg/kg/dag, kan foretages for at opnå og fastholde det af lægen definerede tilfredsstillende fenylalaninniveau i blodet.

BH4-mangel

Initialdosis af Kuvan til voksne og pædiatriske patienter med BH4-mangel er 2 til 5 mg/kg daglig samlet dosis afhængigt af legemsvægten. Dosis kan justeres op til i alt 20 mg/kg pr. dag.

Den daglige dosis beregnes på baggrund af patientens kropsvægt. Hos patienter med en kropsvægt på over 20 kg skal dette tal afrundes til nærmeste multiplum af 100 mg.

Dosisjustering

Behandlingen med sapropterin kan reducere fenylalaninniveauet i blodet til under det tilstræbte terapeutiske niveau. Det kan være nødvendigt at justere Kuvan-dosen eller ændre på indtaget af fenylalanin gennem kosten med henblik på at opnå og opretholde et fenylalaninniveau i blodet, der ligger inden for det tilstræbte terapeutiske interval.

Fenylalanin- og tyrosinniveauet i blodet bør testes en til to uger efter hver dosisjustering og herefter overvåges regelmæssigt i henhold til den behandlende læges anvisninger. Dette gælder især for den pædiatriske population.

Hvis fenylalaninniveauet i blodet ikke kan holdes på et tilstrækkeligt niveau under behandlingen med Kuvan, bør man undersøge, om patienten overholder behandlingen og kostplanen, før ændringer af sapropterindosen overvejes.

Behandlingen må kun seponeres under lægelig overvågning. Det kan være nødvendigt med hyppigere overvågning, idet fenylalaninniveauet i blodet muligvis stiger. Det kan være nødvendigt at foretage ændringer i kostplanen for at opretholde et fenylalaninniveau i blodet, der ligger inden for det tilstræbte terapeutiske interval.

Bestemmelse af respons

Det er vigtigt at initiere behandling så tidligt som muligt for at forebygge irreversible neurologiske skader hos pædiatriske patienter og tab af kognitive funktioner og psykiske sygdomme hos voksne patienter på grund af vedvarende forhøjet fenylalanin i blodet.

Respons på dette lægemiddel bestemmes ved et fald i blodfenylalanin. Fenylalanin i blodet bør måles inden administrtion af Kuvan og efter 1 uges brug af den anbefalede initialdosis. Hvis fenylalanin i blodet ikke reduceres tilstrækkeligt, kan dosis øges en gang om ugen til maksimalt 20 mg/kg/dag med fortsat ugentligt monitorering af fenylalanin i blodet gennem en periode på en måned. Fenylalanin indtaget via kosten bør holdes på et konstant niveau i denne periode.

Et tilfredsstillende behandlingsrespons er defineret som en $\geq 30\%$ reduktion af fenylalanin i blodet eller opnåelse af et fenylalaninniveau, der af den behandlende læge er sat som mål for den enkelte patient. Patienter, som ikke opnår et sådan respons inden for testperioden på 1 måned, bør betragtes som nonresponders, disse patienter bør ikke behandles med Kuvan, og Kuvan bør seponeres.

Når det én gang er påvist, at patienten responderer på lægemidlet, kan dosis justeres inden for 5 til 20 mg/kg/dag i overensstemmelse med behandlingsrespons.

Det anbefales, at fenylalanin- og tyrosinniveauet i blodet testes 1-2 uger efter hver enkelt dosisjustering og derefter monitoreres regelmæssigt efter den behandlende læges anvisninger. Patienter, der er i behandling med Kuvan, skal fortsætte deres diæt behandling med reduceret indtag af fenylalanin og gennemgå regelmæssige kliniske vurderinger (i form af monitorering af fenylalanin- og tyrosinniveauet i blodet, kostindtag og psykomotorisk udvikling).

Særlig population

Ældre

Kuvans sikkerhed og virkning hos patienter over 65 år er ikke klarlagt. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til ældre patienter.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Kuvans sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion er ikke klarlagt. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til sådanne patienter.

Pædiatrisk population

Doseringen er den samme for voksne, børn og unge.

Administration

Kuvan bør indtages i forbindelse med et måltid for at øge absorptionen.

For patienter med PKU skal Kuvan administreres som en enkelt daglig dosis og foregå på samme tidspunkt hver dag, gerne om morgenen.

For patienter med BH4-mangel skal den samlede daglige dosis deles i 2 eller 3 indtagelser fordelt i løbet af dagen.

Opløsningen skal indtages inden for 30 minutter efter blanding. Eventuelle medicinrester skal herefter kasseres.

Patienter med en kropsvægt over 20 kg

Indholdet af brevet/brevene hældes i glas med 120 til 240 ml vand og omrøres, indtil pulveret er opløst.

Børn med en kropsvægt på op til 20 kg (Brug kun breve à 100 mg pulver)

De nødvendige doseringsremedier til børn med en kropsvægt på op til 20 kg (dvs. bæger med målemarkeringer ved 20, 40, 60 og 80 ml; 10 ml og 20 ml orale sprøjter med målemarkeringer hver 1 ml) følger ikke med Kuvan-pakningen. Disse remedier leveres til de specialiserede pædiatriske centre for medfødte metaboliske forstyrrelser og skal gives til patienternes omsorgspersoner.

Det passende antal breve à 100 mg opløses i et volumen af vand angivet i tabel 1-4, beregnet i henhold til den ordinerede, samlede daglige dosis.

Hvis kun en del af denne opløsning skal administreres, skal der anvendes en oral sprøjte til at trække det volumen opløsning op, der skal administreres. Opløsningen kan herefter overføres til et andet bæger med henblik på administration af lægemidlet. Småbørn kan få administreret opløsningen via en oral sprøjte. En 10 ml oral sprøjte skal anvendes til administration af voluminer ≤ 10 ml og en 20 ml oral sprøjte til administration af voluminer > 10 ml.

Tabel 1: doseringstabel for 2 mg/kg dagligt til børn, der vejer op til 20 kg

Vægt (kg)	Samlet dosis (mg/dag)	Antal breve, der skal opløses (kun breve af 100 mg styrken)	Volumen af opløsningen (ml)	Volumen af opløsning, der 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

*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 30 minutter til pulveropløsning.

Tabel 2: doseringstabel for 5 mg/kg dagligt til børn, der vejer op til 20 kg

Vægt (kg)	Samlet dosis (mg/dag)	Antal breve, der skal opløses (kun breve af 100 mg styrken)	Volumen af opløsningen (ml)	Volumen af opløsning, der 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

*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 30 minutter til pulveropløsning.

Tabel 3: doseringstabel for 10 mg/kg dagligt til børn, der vejer op til 20 kg

Vægt (kg)	Samlet dosis (mg/dag)	Antal breve, der skal opløses (kun breve af 100 mg styrken)	Volumen af opløsningen (ml)	Volumen af opløsningen der 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

*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 30 minutter til pulveropløsning.

Tabel 4: doseringstabel for 20 mg/kg dagligt til børn, der vejer op til 20 kg

Vægt (kg)	Samlet dosis (mg/dag)	Antal breve, der skal opløses (kun breve af 100 mg styrken)	Volumen af opløsningen (ml)	Volumen af opløsningen der 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

*Afspejler mængden for samlet daglig dosis.

Kassér ubrugt opløsning inden for 30 minutter til pulveropløsning.

Stemplet skal fjernes fra sprøjtecylinderen på den orale sprøjte ved rengøring. Begge den orale sprøjtes dele og bægre bør vaskes med varmt vand og lufttørres. Når den orale sprøjte er tør, skal stemplet igen på plads i sprøjtecylinderen. Den orale sprøjte og bægre skal opbevares indtil næste anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Indtagelse af diæt

Patienter, der er i behandling med Kuvan, skal fortsætte deres diæt behandling med reduceret fenylalanin indtag og gennemgå regelmæssige kliniske vurderinger (i form af monitorering af fenylalanin- og tyrosinniveau i blodet, kostindtag og psykomotorisk udvikling).

Lave niveauer af fenylalanin og tyrosin i blodet

Vedholdende eller tilbagevendende dysfunktion af fenylalanin-tyrosin-dihydroxy-L-fenylalanin (DOPA) metabolismen kan medføre utilstrækkelig protein- og neurotransmittersyntese. Langvarig eksponering for lave fenylalanin- og tyrosinniveauer i blodet i barndommen er associeret med nedsat udvikling af nervesystemet. Under behandling med Kuvan er det derfor nødvendigt med en tæt kontrol af fenylalanin- samt det generelle proteinindtag via kosten for at sikre tilstrækkelig kontrol af fenylalanin- og tyrosinniveauet i blodet samt af ernæringsbalancen.

Helbredsændringer

Det anbefales, at patienten konsulterer en læge under sygdom, da fenylalaninniveauet i blodet kan øges.

Krampesygdomme

Der bør udvises forsigtighed, når Kuvan ordineres til patienter i behandling med levodopa. Der er observeret tilfælde af kramper, forværring af kramper, øget ophidselse og irritabilitet ved samtidig administration af levodopa og sapropterin hos patienter med BH4-mangel (se pkt. 4.5).

Seponering af behandling

Rebound-effekt (defineret som øgning af fenylalaninniveauet i blodet til et niveau højere end det, der blev observeret forud for behandlingsstart) kan opstå ved seponering.

Kaliumindhold

Kuvan 100 mg pulver til oral opløsning

Dette lægemiddel indeholder 0,3 mmol (eller 12,6 mg) kalium pr. brev. Hvis du har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

Kuvan 500 mg pulver til oral opløsning

Dette lægemiddel indeholder 1,6 mmol (eller 62,7 mg) kalium pr. brev. Hvis du har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Til trods for at samtidig administration af dihydrofolatreduktaseinhibitorer (f.eks. methotrexat, trimethoprim) ikke er undersøgt, er det muligt, at sådanne lægemidler kan interferere med metabolismen af BH4. Forsigtighed anbefales, hvis sådanne lægemidler anvendes under Kuvan behandling.

BH4 er en cofaktor for nitrogenoxidsyntase. Der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig behandling med Kuvan og lægemidler, der kan medføre vasodilatation (inklusive lægemidler der appliceres topikalt) via nitrogenoxids (NO) metabolisme eller virkning. Dette inkluderer også klassiske NO-donorer (f.eks. glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin), phosphodiesterase type-5 (PDE-5)-inhibitorer og minoxidil.

Kuvan bør anvendes med forsigtighed hos patienter i samtidig behandling med levodopa. Der er observeret tilfælde af kramper, forværring af kramper og øget ophidselse og irritabilitet ved samtidig behandling med levodopa og sapropterin hos patienter med BH4-mangel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Kuvan til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling.

Tilgængelige data vedrørende den materielle og/eller embryoføtale risiko forbundet med sygdommen fra *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study* fra et begrænset antal graviditeter og levendefødsler (mellem 300-1.000) hos kvinder med PKU viste, at ukontrollerede fenylalaninniveauer over 600 µmol/l er forbundet med en meget stor incidens af neurologiske anomalier, hjerte- og vækstanomalier samt ansigtsdysmorfier.

Det materielle fenylalaninniveau i blodet skal derfor holdes under tæt kontrol før og under graviditet. Hvis det materielle fenylalaninniveau ikke kontrolleres tæt før og under graviditet, kan det skade såvel den gravide som fosteret. For denne patientgruppe er førstevalgsbehandlingen forud for og under graviditet diætbehandling med reduktion af fenylalaninindtagelsen under vejledning fra en læge.

Brug af Kuvan bør kun overvejes, når streng diæt ikke kan reducere blodfenylalaninniveauet tilstrækkeligt. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til gravide.

Amning

Det er ukendt, om sapropterin eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Kuvan må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der blev ikke observeret nogen virkning af sapropterin på mandlig eller kvindelig fertilitet i prækliniske studier.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Kuvan påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Ca. 35% af de 579 patienter i alderen 4 år og derover, som blev behandlet med sapropterindihydrochlorid (5-20 mg/kg/dag) i de kliniske forsøg med Kuvan, oplevede bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger var hovedpine og rinoré.

I et andet klinisk studie oplevede ca. 30 % af 27 børn under 4 år i behandling med sapropterindihydrochlorid (10 eller 20 mg/kg/dag) bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger er ”nedsat aminosyreniveau” (hypofenylalaninæmi), opkastning og rhinitis.

Tabel over bivirkninger

I de pivotale kliniske forsøg med Kuvan og ud fra erfaringerne efter markedsføringen blev nedenstående bivirkninger identificeret.

De følgende definitioner gælder for den terminologi over hyppighed, der anvendes herefter: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

I hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne listet efter faldende alvorlighed.

Immunsystemet

Ikke kendt: Overfølsomhedsreaktioner (herunder alvorlige allergiske reaktioner) og udslæt

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Hypofenylalaninæmi

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget almindelig: Rinoré

Almindelig: Faryngolaryngealsmerte, nasal kongestion, hoste

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Diarré, emesis, abdominalsmerter, dyspepsi, kvalme

Ikke kendt: Gastritis, øsofagitis

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn svarer stort set til bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Hovedpine og svimmelhed er indberettet efter indgift af sapropterindihydrochlorid over den anbefalede maksimum dosering på 20 mg/kg/dag. Behandling af overdosering bør rettes mod symptomerne. Der blev observeret en forkortelse af QT-intervallet (-8,32 msek.) i en undersøgelse med en enkelt supra-terapeutisk dosis på 100 mg/kg (5 gange den maksimale, anbefalede dosis). Dette skal tages i betragtning ved administration af patienter, som har et allerede eksisterende forkortet QT-interval (f.eks. patienter med familiært kort QT-syndrom).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, diverse midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, ATC-kode: A16AX07

Virkningsmekanisme

Hyperfenylalaninæmi (HPA) diagnosticeres ved en abnorm forhøjelse af fenylalaninniveauet i blodet. Sygdommen er almindeligvis forårsaget af autosomale recessive mutationer i fenylalanin hydroxylase enzymet (fenylalaninketonuri, PKU) eller i de enzymer, som er involveret i biosyntesen eller regeneration af 6R-tetrahydrobiopterin (6R-BH4, BH4-mangel). BH4-mangel er en gruppe sygdomme der skyldes mutationer eller deletioner i de gener, der koder for et af de 5 enzymer, som er involveret i biosyntesen eller regenerationen af BH4. I begge tilfælde bliver fenylalanin ikke tilstrækkeligt omdannet til aminosyren tyrosin, hvilket fører til øget niveau af fenylalanin i blodet.

Sapropterin er en syntetisk udgave af det naturligt forekommende 6R-BH4, som er en cofaktor for fenylalanin-, tyrosin- og tryptophan hydroxylase.

Rationalet for behandling med Kuvan hos patienter med PKU, der responderer på BH4-behandling, er at øge aktiviteten af den defekte fenylalaninhydroxylase. Der ved øges eller genoprettes den oxidative fenylalaninmetabolisme til et niveau, der er tilstrækkeligt til at reducere eller vedholde fenylalaninniveauet i blodet, forebygge eller mindske yderligere fenylalaninophobning samt øge tolerancen over for indtaget af fenylalanin via kosten. Rationalet for behandling med Kuvan hos patienter med BH4-mangel er at erstatte det manglende BH4, hvor ved aktiviteten af fenylalanin hydroxylase genoprettes.

Klinisk virkning

Fase III i det kliniske udviklingsprogram for Kuvan omfattede 2 randomiserede, placebokontrollerede forsøg med PKU-patienter. Disse forsøg viste, at Kuvan effektivt reducerede fenylalaninniveauet i blodet og øgede tolerancen over for indtaget af fenylalanin i kosten.

Behandling med sapropterindihydrochlorid 10 mg/kg dag reducerede fenylalaninniveauet i blodet signifikant sammenlignet med placebo i 88 patienter med dårligt kontrolleret PKU og forhøjet fenylalaninniveau i blodet ved screening. Baseline-fenylalaninniveauet i blodet i den Kuvan-behandlede gruppe og i placebogruppen var sammenlignelig med en middel \pm SD baseline-værdi på henholdsvis $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ og $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. Middel \pm SD-reduktionen fra baseline var $236 \pm 257 \mu\text{mol/L}$ i gruppen behandlet med sapropterin ($n=41$) sammenholdt med en øgning på $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/L}$ i placebogruppen ($n=47$) ($p < 0,001$). For patienter med baseline fenylalaninniveau i blodet $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ blev niveauet efter endt 6 ugers forsøg reduceret til $< 600 \mu\text{mol/L}$ hos 41,9% (13/31) af de sapropterin behandlede og hos 13,2% (5/38) af de placebobehandlede ($p = 0,012$).

I et separat 10 ugers, placebokontrolleret forsøg blev 45 PKU-patienter, behandlet med fast fenylalaninbegrænset diæt (fenylalanin i blodet $\leq 480 \mu\text{mol/L}$ ved forsøgsstart), randomiseret i forholdet 3:1 til behandling med sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg daglig ($n=33$) og placebo ($n=12$). Efter 3 ugers behandling med sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg daglig var fenylalaninniveauerne i blodet reduceret signifikant; den gennemsnitlige reduktionen i baseline niveauet (\pm SD) var $149 \pm 134 \mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$). Efter 3 ugers behandling fortsatte patienterne i sapropterindihydrochlorid- og placebogruppen deres fenylalaninbegrænsede diæt, samtidig med at fenylalaninindtaget via kosten enten blev øget eller mindsket ved hjælp af standardiseret fenylalanintilskud. Formålet var at fastholde et fenylalaninniveau i blodet $< 360 \mu\text{mol/L}$. Der var en signifikant forskel i tolerancen over for fenylalaninindtaget via kosten i gruppen behandlet med sapropterindihydrochlorid sammenlignet med placebogruppen. Den daglige gennemsnitlige (\pm SD) tolerable forøgelse i fenylalaninindtaget via kosten var $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg}$ i gruppen, behandlet med sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg daglig, sammenlignet med $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg}$ for placebogruppen ($p = 0,006$). I gruppen behandlet med sapropterin var det gennemsnitlige (\pm SD) maksimalt tolererede fenylalaninindtag via kosten $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg}$ daglig under behandling med sapropterindihydrochlorid sammenlignet med $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg}$ daglig før behandlingsstart.

Pædiatrisk population

Kuvans sikkerhed, virkning og populationsfarmakokinetik hos pædiatriske patienter i alderen <7 år blev undersøgt i to åbne studier

Det første studie var et åbent, randomiseret kontrolleret multicenterstudie hos børn <4 år med en bekræftet PKU-diagnose.

56 pædiatriske patienter med PKU <4 år blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten 10 mg/kg/dag Kuvan sammen med en fenylalaninbegrænset diæt ($n=27$) eller en fenylalaninbegrænset diæt alene ($n=29$) i løbet af en 26-ugers studieperiode.

Hensigten var, at alle patienter opretholdt fenylalaninniveauer i blodet inden for et interval på 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (defineret som ≥ 120 til $<360 \mu\text{mol/l}$) via en overvåget diætindtagelse i løbet af den 26-ugers studieperiode. Hvis en patients tolererede fenylalaninindtagelse efter ca. 4 uger ikke var øget med $>20\%$ *versus* baseline, blev Kuvan-dosis øget til 20 mg/kg/dag i et enkelt trin.

Resultaterne af dette studie viste, at en daglig dosering på 10 eller 20 mg/kg/dag Kuvan sammen med en fenylalaninbegrænset diæt førte til statistisk signifikante forbedringer i tolereret fenylalaninindtagelse via kosten sammenlignet med reduceret fenylalaninindtagelse via kosten alene med opretholdt fenylalaninniveau i blodet i målområdet (≥ 120 til $<360 \mu\text{mol/l}$). Den justerede gennemsnitlige tolererede fenylalaninindtagelse via kosten i gruppen, der fik Kuvan sammen med en fenylalaninbegrænset diæt, var 80,6 mg/kg/dag og var statistisk signifikant højere ($p < 0,001$) end den justerede gennemsnitlige tolererede fenylalaninindtagelse via kosten i gruppen, der udelukkende fik fenylalaninbegrænset diæt (50,1 mg/kg/dag). I det kliniske forsøgs forlængelsesperiode opretholdt patienterne den tolererede fenylalaninindtagelse via kosten, mens de fik behandling med Kuvan sammen med en fenylalaninbegrænset diæt, og udviste dermed en vedvarende fordel over 3,5 år.

Det andet studie var et ikke-kontrolleret, åbent multicenterstudie, der evaluerede sikkerhed og virkning af Kuvan 20 mg/kg/dag på bevarelse af den neurokognitive funktion, sammen med en fenylalaninbegrænset diæt hos børn med PKU, som var under 7 år gamle ved indtræden i studiet. Del 1 af studiet (4 uger) vurderede patienternes reaktion på Kuvan; Del 2 af studiet (op til 7 års opfølgning) evaluerede den neurokognitive funktion med alderssvarende metoder og monitorerede den langsigtede sikkerhed hos patienter, der reagerede på Kuvan. Patienter med eksisterende nedsat neurokognitiv funktion (IQ <80) blev udelukket fra studiet. 93 patienter deltog i Del 1, og 65 patienter deltog i Del 2, hvoraf 49 (75 %) patienter fuldførte studiet, og 27 (42 %) patienter leverede Full Scale IQ (FSIQ)-data ved år 7.

Gennemsnitlige indekser for diætkontrol blev opretholdt mellem 133 $\mu\text{mol/l}$ og 375 $\mu\text{mol/l}$ fenylalanin i blodet for alle aldersgrupper på alle tidspunkter. Ved baseline var gennemsnitlig Bayley-III-score (102, SD=9,1, $n=27$), WPPSI-III-score (101, SD=11, $n=34$) og WISC-IV-score (113, SD=9,8, $n=4$) inden for det gennemsnitlige interval for den normative population.

Blandt 62 patienter med mindst to FSIQ-vurderinger var den 95 % nedre grænse for konfidensintervallet for den gennemsnitlige ændring i løbet af en 2-årig periode -1,6 points, som ligger inden for den klinisk forventede variation på ± 5 points. Der blev ikke identificeret yderligere bivirkninger med langtidsbehandling med Kuvan i en gennemsnitlig periode på 6,5 år hos børn i alderen under 7 år ved indtræden i studiet.

Få studier er udført med patienter under 4 år med BH4-mangel med anvendelse af en anden sapropterinformulering med samme aktive substans eller med et andet, ikke-godkendt BH4-produkt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Sapropterin absorberes efter oral administration af den opløste tablet, og maksimal blodkoncentration (C_{max}) opnås 3 til 4 timer efter dosering under faste. Hastighed og omfang af absorptionen af sapropterin er afhængig af fødeindtaget. Absorptionen af sapropterin er større efter et fedt- og kalorierigt måltid sammenlignet med faste, hvilket gennemsnitligt resulterer i 40-85% større maksimale blodkoncentrationer, opnået 4 til 5 timer efter indgift.

Den absolutte biotilgængelighed eller den humane biotilgængelighed efter oral administration er ukendt.

Fordeling

I prækliniske forsøg blev sapropterin først og fremmest fordelt i nyrer, binyrer og lever vurderet ud fra niveauerne af de totale og reducerede biopterinkoncentrationer. Efter intravenøs indgift af radioaktivt mærket sapropterin i rotter kunne radioaktivitet spores i fostrene. Udskillelsen af total biopterin i mælk sås hos rotter efter intravenøs indgift. Der sås ingen øgning af total biopterinkoncentrationer hverken i fostre eller i mælk hos rotter efter peroral indgift af 10 mg/kg sapropterindihydrochlorid.

Biotransformation

Sapropterindihydrochlorid metaboliseres hovedsageligt i leveren til dihydrobiopterin og biopterin. Da sapropterindihydrochlorid er en syntetisk version af det naturligt forekommende 6R-BH4, må det rimeligvis kunne antages at metaboliseres på samme vis, inklusive 6R-BH4-regeneration.

Elimination

Efter intravenøs indgift i rotter af sapropterindihydrochlorid sker udskillelsen overvejende i urinen. Efter peroral indgift sker udskillelsen overvejende i fæces, mens en mindre del udskilles i urinen.

Populationsfarmakokinetik

En populationsfarmakokinetisk analyse af sapropterin, der omfattede patienter fra fødsel til 49 år, viste, at kropsvægten er den eneste kovariat, der i væsentlig grad påvirker clearance og fordelingsvolumen.

Lægemiddelinteraktioner

In vitro-studier

In vitro hæmmer sapropterin ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5 og inducerer ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5.

På baggrund af et *in vitro*-studie er der potentiale for, at sapropterindihydrochlorid hæmmer p-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP) i tarmen ved terapeutiske doser. Der er brug for en højere intestinkoncentration af Kuvan for at hæmme BCRP end P-gp, da hæmningsevnen i tarmen for BCRP ($IC_{50}=267 \mu M$) er lavere end P-gp ($IC_{50}=158 \mu M$).

In vivo-studier

Administration af en enkelt dosis Kuvan i maksimal terapeutisk dosis på 20 mg/kg til raske forsøgspersoner havde ingen indvirkning på farmakokinetikken af en enkelt dosis digoxin (P-gp-substrat), som blev administreret samtidig. På baggrund af *in vitro*- og *in vivo*-resultaterne er det usandsynligt, at samtidig administration af Kuvan vil øge systemisk eksponering for lægemidler, der er substrater for BCRP.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi (CNS, respiratorisk, kardiovaskulær, genitourinær) og reproduktionstoksicitet.

Hos rotter blev der mikroskopisk observeret en øget incidens af ændret nyremorfologi (samlerør basofili) efter kronisk peroral administration af sapropterindihydrochlorid i doser svarende til eller lidt over den anbefalede humandosering.

Sapropterin fandtes svagt mutagent i bakterieceller og en øget kromosomafvigelse sås i lunge- og ovarieceller hos Chinese hamster. Sapropterin viste sig imidlertid hverken genotoksisk i *in vitro* test med humane lymfocytter eller i *in vivo* musemikronukleus test.

Det blev ikke observeret tumorigenisk aktivitet i mus i et carcinogenisk forsøg med en peroral dosis på op til 250 mg/kg/dag (12,5 til 50 gange det terapeutiske dosisinterval hos mennesker).

Emesis er set såvel i sikkerhedsfarmakologien som i toksicitetsforsøg med gentagne doser. Emesis menes at relatere sig til sapropterinopløsningens pH.

Der er ikke sikker evidens for teratogen aktivitet hos hverken mus eller kaniner ved doser på ca. 3 gange og ca. 10 gange den anbefalede humane dosis på 20 mg/kg/dag baseret på kropsoverfladeareal.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Mannitol (E421)
Kaliumcitrat (E332)
Sukralose (E955)
Ascorbinsyre (E300)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Brev af polyetylentereftalat, aluminium, polyetylenlaminat, varmemøseglet på alle fire sider. Et indhak i brevets hjørne gør det lettere at åbne brevet.

Hver karton indeholder 30 breve.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Håndtering

Når Kuvan pulveret til oral opløsning er opløst i vand, antager opløsningen en klar, farveløs til gullig nuance. Se brugsanvisningen i pkt. 4.2.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. december 2008

Dato for seneste fornyelse: 2. december 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON OG ETIKET PÅ TABLETBEHOLDEREN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kuvan 100 mg opløselige tabletter
Sapropterindihydrichlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver opløselig tablet indeholder 100 mg sapropterindihydrochlorid svarende til 77 mg sapropterin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 opløselige tabletter
120 opløselige tabletter
240 opløselige tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse, efter opløsning.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Hver tabletbeholder med Kuvan indeholder et lille plastkrør med tørremiddel (silicagel). Slug hverken røret eller dets indhold.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Hold tabletbeholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kuvan

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kuvan 100 mg pulver til oral opløsning
Kuvan 500 mg pulver til oral opløsning
Sapropterindihydrichlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 100 mg sapropterindihydrochlorid svarende til 77 mg sapropterin.
Hvert brev indeholder 500 mg sapropterindihydrochlorid svarende til 384 mg sapropterin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette lægemiddel indeholder kaliumcitrat (E332). Se indlægssedlen for flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Skal opløses inden brug. Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Engangsbreve.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/481/004 brev à 100 mg
EU/1/08/481/005 brev à 500 mg

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kuvan 100 mg
Kuvan 500 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV 100 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kuvan 100 mg pulver til oral opløsning
Sapropterindihydrochlorid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Oral anvendelse

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV 500 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kuvan 500 mg pulver til oral opløsning
Sapropterindihydrochlorid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Kuvan 100 mg opløselige tabletter Sapropterindihydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kuvan
3. Sådan skal du tage Kuvan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kuvan indeholder det aktive stof sapropterin, som er en kunstig kopi af et af kroppens egne stoffer, som kaldes tetrahydrobiopterin (BH4). BH4 er nødvendigt, for at kroppen kan udnytte en aminosyre kaldet fenylalanin til at omdanne dette stof til en anden aminosyre kaldet tyrosin.

Kuvan anvendes til at behandle hyperfenylalaninæmi (HPA) eller fenylketonuri (PKU) hos patienter i alle aldre. HPA og PKU skyldes et unormalt højt indhold af fenylalanin i blodet, hvilket kan være skadeligt. Kuvan nedsætter indholdet hos de patienter, som reagerer på BH4, og medvirker til, at patienterne bedre kan tåle den fenylalanin, som findes i føden.

Denne medicin anvendes også til at behandle en nedarvet sygdom hos patienter i alle aldre, der kaldes BH4-mangel, hvor kroppen ikke selv kan danne tilstrækkeligt med BH4. På grund af for lavt BH4-indhold bliver blodets indhold af fenylalanin ikke udnyttet tilstrækkeligt, hvorfor det øges, hvilket kan være skadeligt. Ved at erstatte det BH4, som kroppen ikke selv kan danne, mindsker Kuvan det skadelige overskud af fenylalanin i blodet og øger den fenylalanin i kosten, som patienterne kan tåle.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kuvan

Tag ikke Kuvan

Hvis du er allergisk over for sapropterin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Kuvan, især:

- Hvis du er 65 år eller derover
- Hvis du har problemer med dine nyrer eller din lever
- Hvis du er syg. Lægekonsultation under sygdom er anbefalet, da fenylalanin i blodet kan øges.
- Hvis du er tilbøjelig til at få kramper

Når du er i behandling med Kuvan, vil din læge teste dit blod for indhold af fenylalanin samt af tyrosin og vil måske ændre på doseringen af Kuvan eller ændre din diæt, hvis det er nødvendigt.

Du skal altid fortsætte din diæt, som lægen har anvist. Du må ikke ændre din diæt uden at have talt med din læge. Selv om du tager Kuvan, kan du udvikle alvorlige neurologiske problemer, hvis fenylalaninniveauet i blodet ikke er velkontrolleret. Din læge bør fortsætte med at overvåge fenylalanin i blodet hyppigt under din behandling med Kuvan **for at sikre, at fenylalanin i blodet ikke er for højt eller for lavt.**

Brug af anden medicin sammen med Kuvan

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Du bør især tale med din læge, hvis du bruger:

- Levodopa (anvendes mod Parkinsons sygdom)
- Lægemedler til behandling af kræft (f.eks. methotrexat)
- Lægemedler til behandling af bakterieinfektioner (f.eks. trimethoprim)
- Lægemedler, som udvider blodkarrene (såsom glyceryltrinitrat, isosorbiddinitrat, natriumnitroprussid, molsidomin, minoxidil).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Din læge vil rådgive dig om, hvordan du kan styre fenylalaninniveauet hvis du er gravid. Hvis det ikke er nøje under kontrol før og når du bliver gravid, kan det være skadeligt for dig og dit barn. Din læge vil overvåge begrænsningen af indholdet af fenylalanin i kosten før og under graviditet.

Hvis den begrænsede kost ikke nedsætter fenylalanin i blodet tilstrækkeligt, vil din læge overveje, om du kan tage denne medicin.

Du bør ikke tage dette lægemiddel, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at Kuvan påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Kuvan

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, det vil sige, at det i det væsentlige er natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Kuvan

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dosering ved PKU

Den anbefalede startdosis af Kuvan til patienter med PKU er 10 mg pr. kilo kropsvægt. Indtag Kuvan sammen med et måltid for at øge optagelsen og på samme tidspunkt hver dag, gerne om morgenen. Din læge kan justere din dosis til mellem 5 og 20 mg Kuvan pr. kilo afhængig af din tilstand.

Dosering ved BH4-mangel

Den anbefalede startdosis af Kuvan til patienter, der lider af BH4-mangel, er 2 til 5 mg Kuvan pr. kilo kropsvægt. Indtag Kuvan sammen med et måltid for at øge optagelsen. Del den samlede daglige dosis i 2 eller 3 doser, der skal administreres i løbet af dagen. Din læge kan justere din dosering op til 20 mg Kuvan pr. kilo afhængig af din tilstand.

Tabellen nedenfor viser eksempler på, hvordan passende doser kan udregnes

Kropsvægt (kg)	Antal 100 mg tabletter (dosis 10 mg/kg)	Antal 100 mg tabletter (dosis 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Administration

For PKU-patienter skal den samlede daglige dosis tages én gang om dagen på samme tidspunkt hver dag, gerne om morgenen.

For patienter med BH4-mangel deles den samlede daglige dosis i 2 eller 3 doser i løbet af dagen.

Brug til alle patienter

Kom det ordinerede antal tabletter i et glas eller en kop vand nøjagtigt som beskrevet nedenfor og rør rundt, indtil de er opløst.

Det kan tage et par minutter, før tabletterne er opløst. Du kan knuse tabletterne for at opløse dem hurtigere. Der vil kunne ses små partikler i opløsningen, men disse vil ikke påvirke lægemidlets effekt. Drik den tilberedte Kuvan-opløsning sammen med et måltid inden for 15 til 20 minutter efter, at opløsningen er blevet tilberedt.

Slug ikke tørrekapslen, som findes i tabletbeholderen.

Brug til patienter med en kropsvægt på over 20 kg

Hæld tabletterne i et glas eller i en kop med vand (120 til 240 ml) og opløs dem ved at røre let i vandet.

Brug til børn med en kropsvægt på op til 20 kg

Dosis afhænger af legemsvægten. Den vil ændre sig i takt med, at dit barn vokser. Din læge vil tale med dig om:

- det antal Kuvan-tabletter, der er nødvendigt til en dosis
- vandmængden, der er nødvendig for at blande en dosis Kuvan
- den mængde opløsning, du skal bruge for at give dit barn den ordinerede dosis

Dit barn skal drikke opløsningen sammen med et måltid.

Giv dit barn den ordinerede mængde opløsning inden for 15 til 20 minutter efter tilberedningen. Hvis du ikke er i stand til at give dit barn dosen inden for 15 til 20 minutter efter, at du har opløst tabletterne, skal du tilberede en ny opløsning, da den ubrugte opløsning ikke må bruges efter 20 minutter.

Nødvendige remedier til at tilberede og give dit barn Kuvan-dosen.

- Antallet af Kuvan-tabletter, der er nødvendigt til en dosis
- Et medicinbæger med målemarkeringer ved 20, 40, 60 og 80 ml
- Et glas eller en kop
- En lille ske eller andet rent bestik til omrøring
- En oral sprøjte (inddelt for hver ml) (10 ml sprøjte til administration af voluminer på under eller lig med 10 ml eller 20 ml sprøjte til administration af voluminer på over 10 ml)

Bed lægen om et medicinbæger til at opløse tabletterne og den orale doseringssprøjte på 10 ml eller 20 ml, hvis du ikke har disse remedier.

Sådan klargør og indtager du din dosis trin for trin:

- Kom det ordinerede antal tabletter i medicinbægret. Hæld vandmængden i medicinbægret, som din læge har anvist (din læge kan f.eks. have fortalt dig, at du skal bruge 20 ml for at opløse en Kuvan-tablet). Sørg for at kontrollere, at væskemængden er i overensstemmelse med din læges anvisning. Omrør med en lille ske eller andet rent bestik, indtil tabletterne er opløst.
- Hvis din læge har fortalt dig, at du kun skal give barnet en del af opløsningen, skal du stikke spidsen af den orale sprøjte ned i medicinbægret og langsomt trække stemplet tilbage for at trække den mængde op, som lægen har anvist.
- Overfør opløsningen til et glas eller en kop ved at trykke stemplet langsomt ned, indtil hele opløsningen i den orale sprøjte er overført (hvis din læge f.eks. har fortalt dig, at du skal opløse to Kuvan-tabletter i 40 ml vand og administrere 30 ml til dit barn, skal du bruge den orale sprøjte på 20 ml til at trække 30 ml (f.eks. 20 ml + 10 ml) af opløsningen op og overføre den til et glas eller en kop). Anvend en 10 ml oral sprøjte til administration af voluminer under eller lig med 10 ml og en 20 ml oral sprøjte til administration af voluminer over 10 ml.
- Hvis dit barn er for lille til at drikke fra et glas eller en kop, kan du give opløsningen ved hjælp af den orale sprøjte. Træk det ordinerede volumen op fra opløsningen, der blev tilberedt i medicinbægret, og anbring spidsen af den orale sprøjte i barnets mund. Ret spidsen af den orale sprøjte mod den ene kind. Tryk langsomt stemplet ned, lidt af gangen, indtil hele opløsningen i den orale sprøjte er givet.
- Bortskaf den resterende opløsning. Fjern stemplet fra cylinderen på den orale sprøjte. Vask de 2 dele af den orale sprøjte og medicinbægret med varmt vand og lad det lufttørre. Når den orale sprøjte er tør, sættes stemplet igen på plads i sprøjtecylinderen. Opbevar den orale sprøjte og medicinbægret til den næste anvendelse.

Hvis du har taget for meget Kuvan

Hvis du har taget for meget, kan du få bivirkninger i form af hovedpine og svimmelhed. Henvend dig straks til din læge eller til et apotek.

Hvis du har glemt at tage Kuvan

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du holder op med at tage Kuvan

Du må ikke holde op med at tage Kuvan uden at have talt med din læge, da indholdet af fenyylalanin i dit blod kan stige.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Få tilfælde af overfølsomhedsreaktioner (som f.eks. hududslæt og alvorlige reaktioner) er rapporteret. Hyppigheden af disse kendes ikke (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Hvis du får røde, kløende, hævede hudområder (nældefeber), løbenæse, hurtig eller uregelmæssig puls, hævelse af tunge eller svælg, nysen, hvæsende åndedræt, alvorligt vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed, kan det skyldes en allergisk reaktion på lægemidlet. Hvis du bemærker disse symptomer, skal du straks kontakte lægen.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
Hovedpine og løbenæse.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
Ondt i halsen, tilstoppet næse, hoste, diarré, opkastning, mavesmerter, for lavt indhold af fenyylalanin i blodprøver, fordøjelsesbesvær og kvalme (se punkt 2: "Advarsler og forsigtighedsregler").

Ikke kendte bivirkninger (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Gastritis (betændelse i mavens slimhinde), øsofagitis (betændelse i spiserørets slimhinde).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Hold tabletbeholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kuvan indeholder:

- Aktivt stof: Sapropterindihydrochlorid. Hver tablet indeholder 100 mg sapropterindihydrochlorid (svarende til 77 mg sapropterin).
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol (E421), vandfrit calciumhydrogenphosphat, crospovidon type A, ascorbinsyre (E300), natriumstearylfumarat og riboflavin (E101).

Udseende og pakningsstørrelser

Kuvan 100 mg opløselige tabletter er offwhite til lysegule og præget med "177" på en af fladerne.

Kuvan er tilgængelig i tabletbeholdere med børnesikret lukke og med 30, 120 eller 240 opløselige tabletter. Hver tabletbeholder indeholder en lille plastiktørrekapsel med silicagel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork
Irland

Fremstiller

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork
Irland

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme, og om hvordan de behandles.

Indlægsseddel: Information til patienten

Kuvan 100 mg pulver til oral opløsning

Sapropterindihydrochlorid
(Sapropterin dihydrochloride)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du oplever bivirkninger. Det gælder også bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kuvan
3. Sådan skal du tage Kuvan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakkens indhold og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kuvan indeholder det aktive stof sapropterin, som er en kunstig kopi af et af kroppens egne stoffer, som kaldes tetrahydrobiopterin (BH4). BH4 er nødvendigt, for at kroppen kan udnytte en aminosyre kaldet fenylalanin til at omdanne dette stof til en anden aminosyre kaldet tyrosin.

Kuvan anvendes til at behandle hyperfenylalaninæmi (HPA) eller fenylketonuri (PKU) hos patienter i alle aldre. HPA og PKU skyldes et unormalt højt indhold af fenylalanin i blodet, hvilket kan være skadeligt. Kuvan nedsætter indholdet hos de patienter, som reagerer på BH4, og medvirker til, at patienterne bedre kan tåle den fenylalanin, som findes i føden.

Denne medicin anvendes også til at behandle en nedarvet sygdom hos patienter i alle aldre, der kaldes BH4-mangel, hvor kroppen ikke selv kan danne tilstrækkeligt med BH4. På grund af for lavt BH4-indhold bliver blodets indhold af fenylalanin ikke udnyttet tilstrækkeligt, hvorfor det øges, hvilket kan være skadeligt. Ved at erstatte det BH4, som kroppen ikke selv kan danne, mindsker Kuvan det skadelige overskud af fenylalanin i blodet og øger den fenylalanin i kosten, som patienterne kan tåle.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kuvan

Tag ikke Kuvan

- hvis du er allergisk over for sapropterin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Kuvan, især:

- Hvis du er 65 år eller derover
- Hvis du har problemer med dine nyrer eller din lever
- Hvis du er syg. Lægekonsultation under sygdom er anbefalet, da blodfenylalaninniveauet kan øges.
- Hvis du er tilbøjelig til at få kramper

Når du er i behandling med Kuvan, vil din læge teste dit blod for indhold af fenytylalanin samt af tyrosin og vil måske ændre på doseringen af Kuvan eller ændre din diæt, hvis det er nødvendigt.

Du skal altid fortsætte din diæt, som lægen har anvist. Du må ikke ændre din diæt uden at have talt med din læge. Selv om du tager Kuvan, kan du udvikle alvorlige neurologiske problemer, hvis fenytylalaninniveauet i blodet ikke er velkontrolleret. Din læge bør fortsætte med at overvåge fenytylalaninniveauet i blodet hyppigt under din behandling med Kuvan **for at sikre, at fenytylalaninniveauet i blodet ikke er for højt eller for lavt.**

Brug af anden medicin sammen med Kuvan

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Du bør især tale med din læge, hvis du bruger:

- Levodopa (anvendes mod Parkinsons sygdom)
- Lægemedler til behandling af kræft (f.eks. methotrexat)
- Lægemedler til behandling af bakterieinfektioner (f.eks. trimethoprim)
- Lægemedler, som udvider blodkarrene (såsom glyceryltrinitrat, isosorbiddinitrat, natriumnitroprussid, molsidomin, minoxidil).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Din læge vil rådgive dig om, hvordan du kan styre fenytylalaninniveauet hvis du er gravid. Hvis det ikke er nøje under kontrol før og når du bliver gravid, kan det være skadeligt for dig og dit barn. Din læge vil overvåge begrænsningen af indholdet af fenytylalanin i kosten før og under graviditet.

Hvis den begrænsede kost ikke nedsætter fenytylalanin i blodet tilstrækkeligt, vil din læge overveje, om du kan tage denne medicin.

Du bør ikke tage dette lægemiddel, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at Kuvan påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Kuvan indeholder kaliumcitrat (E332)

Denne medicin indeholder 0,3 mmol (eller 12,6 mg) kalium pr. brev. Hvis du har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

3. Sådan skal du tage Kuvan

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dosering ved PKU

Den anbefalede startdosis af Kuvan til patienter med PKU er 10 mg pr. kilo kropsvægt. Indtag Kuvan sammen med et måltid for at øge optagelsen og på samme tidspunkt hver dag, gerne om morgenen. Din læge kan justere din dosis til mellem 5 og 20 mg Kuvan pr. kilo afhængig af din tilstand.

Dosering ved BH4-mangel

Den anbefalede startdosis af Kuvan til patienter, der lider af BH4-mangel, er 2 til 5 mg Kuvan pr. kilo kropsvægt. Indtag Kuvan sammen med et måltid for at øge optagelsen. Del den samlede daglige dosis i 2 eller 3 doser, der skal administreres i løbet af dagen. Din læge kan justere din dosering op til 20 mg Kuvan pr. kilo afhængig af din tilstand.

Tabellen nedenfor viser eksempler på, hvordan passende doser kan udregnes

Kropsvægt (kg)	Antal 100 mg breve (dosis 10 mg/kg)	Antal 100 mg breve (dosis 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8

Administrationsvej

For PKU-patienter skal den samlede daglige dosis tages én gang om dagen på samme tidspunkt hver dag, gerne om morgenen.

For patienter med BH4-mangel deles den samlede daglige dosis i 2 eller 3 doser i løbet af dagen.

Brug til patienter med en kropsvægt på over 20 kg

Du skal være helt sikker på, hvor meget Kuvan pulver din læge har ordineret. For højere dosis kan din læge også have ordineret Kuvan 500 mg pulver til oral opløsning. Du skal være helt sikker på hvorvidt du skal bruge Kuvan 100 mg pulver til oral opløsning eller begge medikamenter til at forberede din dosis. Du skal først åbne brevet/brevene, når du er klar til at blande opløsningen.

Sådan klargør du brevet/brevene

- Åbn brevet/brevene med Kuvan pulver til oral opløsning ved at folde den stiplede linje i brevetts øverste højre hjørne og herefter rive eller klippe den over.
- Tøm brevetts/brevenes indhold i et glas med 120 ml til 240 ml vand. Når Kuvan pulveret er opløst i vandet, skal opløsningen være klar med en farveløs til gullig nuance.

Sådan tages lægemidlet

- Drik opløsningen inden for 30 minutter.

Brug til børn med en kropsvægt på op til 20 kg

Der skal kun bruges Kuvan breve à 100 mg til børn med en kropsvægt op til 20 kg.

Dosis afhænger af legemsvægten. Den vil ændre sig i takt med, at dit barn vokser. Din læge vil tale med dig om:

- det antal Kuvan-breve à 100 mg, der er nødvendige til en dosis
- vandmængden, der er nødvendig for at blande en dosis Kuvan
- den mængde opløsning, du skal bruge for at give dit barn den ordinerede dosis

Dit barn skal drikke opløsningen sammen med et måltid.

Giv dit barn den ordinerede mængde opløsning inden for 30 minutter efter tilberedningen. Hvis du ikke er i stand til at give dit barn dosen inden for 30 minutter efter opløsning af pulveret, skal du tilberede en ny opløsning, da den ubrugte opløsning ikke må bruges efter 30 minutter.

Nødvendige remedier til at tilberede og give dit barn Kuvan-dosen.

- Antallet af Kuvan breve à 100 mg, der er nødvendigt til en dosis
- Et medicinbæger med målemarkeringer ved 20, 40, 60 og 80 ml
- Et glas eller en kop
- En lille ske eller andet rent bestik til omrøring
- En oral sprøjte (inddelt for hver ml) (10 ml sprøjte til administration af voluminer på under eller lig med 10 ml eller 20 ml sprøjte til administration af voluminer på over 10 ml)

Bed lægen om et medicinbæger til at pulveret og en oral sprøjte på 10 ml eller 20 ml, hvis du ikke har disse remedier.

Sådan klargør og indtager du din dosis trin for trin:

- Kom det ordinerede antal Kuvan breve à 100 mg i medicinbægret. Hæld vandmængden i bægret, som din læge har anvist (din læge kan f.eks. have fortalt dig, at du skal bruge 20 ml for at opløse et Kuvan brev). Sørg for at kontrollere, at væskemængden er i overensstemmelse med din læges anvisning. Omrør med en lille ske eller andet rent bestik, indtil pulveret er opløst. Når pulveret er opløst i vandet, skal opløsningen være klar og have en farveløs til gullig nuance.
- Hvis din læge har fortalt dig, at du kun skal give barnet en del af opløsningen, skal du stikke spidsen af den orale sprøjte ned i medicinbægret og langsomt trække stemplet tilbage for at trække den mængde op, som lægen har anvist.
- Overfør opløsningen til et glas eller en kop ved at trykke stemplet langsomt ned, indtil hele opløsningen i den orale sprøjte er overført (hvis din læge f.eks. har fortalt dig, at du skal opløse to Kuvan breve à 100 mg i 40 ml vand og administrere 30 ml til dit barn, skal du bruge den orale sprøjte på 20 ml til at trække 30 ml (f.eks. 20 ml + 10 ml) opløsning op og overføre den til et glas eller en kop). Anvend en 10 ml oral sprøjte til administration af voluminer under eller lig med 10 ml og en 20 ml oral sprøjte til administration af voluminer over 10 ml.
- Hvis dit barn er for lille til at drikke fra et glas eller en kop, kan du give opløsningen ved hjælp af den orale sprøjte. Træk det ordinerede volumen op fra opløsningen, der blev tilberedt i medicinbægret, og anbring spidsen af den orale sprøjte i barnets mund. Ret spidsen af den orale sprøjte mod den ene kind. Tryk langsomt stemplet ned, lidt af gangen, indtil hele opløsningen i den orale sprøjte er givet.
- Bortskaf den resterende opløsning. Fjern stemplet fra cylinderen på den orale sprøjte. Vask de 2 dele af den orale sprøjte og medicinbægret med varmt vand og lad det lufttørre. Når den orale sprøjte er tør, sættes stemplet igen på plads i sprøjtecylinderen. Opbevar den orale sprøjte og medicinbægret til den næste anvendelse.

Hvis du har taget for meget Kuvan

Hvis du har taget for meget, kan du få bivirkninger i form af hovedpine og svimmelhed. Henvend dig straks til din læge eller til et apotek.

Hvis du har glemt at tage Kuvan

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du holder op med at tage Kuvan

Du må ikke holde op med at tage Kuvan uden at have talt med din læge, da indholdet af fenyylalanin i dit blod kan stige.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Få tilfælde af overfølsomhedsreaktioner (som f.eks. hududslæt og alvorlige reaktioner) er rapporteret. Hyppigheden af disse kendes ikke (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Hvis du får røde, kløende, hævede hudområder (nældefeber), løbenæse, hurtig eller uregelmæssig puls, hævelse af tunge eller svælg, nysen, hvæsende åndedræt, alvorligt vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed, kan det skyldes en allergisk reaktion på lægemidlet. Hvis du bemærker disse symptomer, skal du straks kontakte lægen.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Hovedpine og løbenæse.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Ondt i halsen, tilstoppet næse, hoste, diarré, opkastning, mavesmerter, for lavt indhold af fenyylalanin i blodprøver, fordøjelsesbesvær og kvalme (se punkt 2: "Advarsler og forsigtighedsregler").

Ikke kendte bivirkninger (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Gastritis (betændelse i mavens slimhinde), øsofagitis (betændelse i spiserørets slimhinde).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på brevet og pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kuvan indeholder:

- aktivt stof: sapropterindihydrochlorid. Hvert brev indeholder 100 mg sapropterindihydrochlorid (svarende til 77 mg sapropterin).
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol (E421), kaliumcitrat (E332), sukralose (E955), ascorbinsyre (E300).

Udseende og pakningsstørrelser

Pulveret til oral opløsning er klar og har en offwhite til lysegul nuance. Pulveret er fyldt i enkelt-doseringsbreve à 100 mg sapropterindihydrochlorid.

Hver karton indeholder 30 breve.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork
Irland

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ.}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme, og om hvordan de behandles.

Indlægsseddel: Information til patienten

Kuvan 500 mg pulver til oral opløsning

Sapropterindihydrochlorid
(Sapropterin dihydrochloride)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du oplever bivirkninger. Det gælder også bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kuvan
3. Sådan skal du tage Kuvan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakkens indhold og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kuvan indeholder det aktive stof sapropterin, som er en kunstig kopi af et af kroppens egne stoffer, som kaldes tetrahydrobiopterin (BH4). BH4 er nødvendigt, for at kroppen kan udnytte en aminosyre kaldet fenylalanin til at omdanne dette stof til en anden aminosyre kaldet tyrosin.

Kuvan anvendes til at behandle hyperfenylalaninæmi (HPA) eller fenylketonuri (PKU) hos patienter i alle aldre. HPA og PKU skyldes et unormalt højt indhold af fenylalanin i blodet, hvilket kan være skadeligt. Kuvan nedsætter indholdet hos de patienter, som reagerer på BH4, og medvirker til, at patienterne bedre kan tåle den fenylalanin, som findes i føden.

Denne medicin anvendes også til at behandle en nedarvet sygdom hos patienter i alle aldre, der kaldes BH4-mangel, hvor kroppen ikke selv kan danne tilstrækkeligt med BH4. På grund af for lavt BH4-indhold bliver blodets indhold af fenylalanin ikke udnyttet tilstrækkeligt, hvorfor det øges, hvilket kan være skadeligt. Ved at erstatte det BH4, som kroppen ikke selv kan danne, mindsker Kuvan det skadelige overskud af fenylalanin i blodet og øger den fenylalanin i kosten, som patienterne kan tåle.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kuvan

Tag ikke Kuvan

- hvis du er allergisk over for sapropterin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Kuvan, især:

- Hvis du er 65 år eller derover
- Hvis du har problemer med dine nyrer eller din lever
- Hvis du er syg. Lægekonsultation under sygdom er anbefalet, da blodfenylalaninniveauet kan øges.
- Hvis du er tilbøjelig til at få kramper

Når du er i behandling med Kuvan, vil din læge teste dit blod for indhold af fenylalanin samt af tyrosin og vil måske ændre på doseringen af Kuvan eller ændre din diæt, hvis det er nødvendigt.

Du skal altid fortsætte din diæt, som lægen har anvist. Du må ikke ændre din diæt uden at have talt med din læge. Selv om du tager Kuvan, kan du udvikle alvorlige neurologiske problemer, hvis fenylalaninniveauet i blodet ikke er velkontrolleret. Din læge bør fortsætte med at overvåge fenylalaninniveauet i blodet hyppigt under din behandling med Kuvan **for at sikre, at fenylalaninniveauet i blodet ikke er for højt eller for lavt.**

Brug af anden medicin sammen med Kuvan

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, har gjort det for nylig eller muligvis påtænker at gøre det. Du bør især tale med din læge, hvis du bruger:

- Levodopa (anvendes mod Parkinsons sygdom)
- Lægemedler til behandling af kræft (f.eks. methotrexat)
- Lægemedler til behandling af bakterieinfektioner (f.eks. trimethoprim)
- Lægemedler, som udvider blodkarrene (såsom glyceryltrinitrat, isosorbiddinitrat, natriumnitroprussid, molsidomin, minoxidil).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Din læge vil rådgive dig om, hvordan du kan styre fenylalaninniveauet hvis du er gravid. Hvis det ikke er nøje under kontrol før og når du bliver gravid, kan det være skadeligt for dig og dit barn. Din læge vil overvåge begrænsningen af indholdet af fenylalanin i kosten før og under graviditet.

Hvis den begrænsede kost ikke nedsætter fenylalanin i blodet tilstrækkeligt, vil din læge overveje, om du kan tage denne medicin.

Du bør ikke tage dette lægemiddel, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at Kuvan påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Kuvan indeholder kaliumcitrat (E332)

Denne medicin indeholder 1,6 mmol (eller 62,7 mg) kalium pr. brev. Hvis du har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

3. Sådan skal du tage Kuvan

Kuvan 500 mg er kun til brug for patienter med en kropsvægt på over 25 kg.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dosering ved PKU

Den anbefalede startdosis af Kuvan til patienter med PKU er 10 mg pr. kilo kropsvægt. Indtag Kuvan sammen med et måltid for at øge optagelsen og på samme tidspunkt hver dag, gerne om morgenen. Din læge kan justere din dosis til mellem 5 og 20 mg Kuvan pr. kilo afhængig af din tilstand.

Dosering ved BH4-mangel

Den anbefalede startdosis af Kuvan til patienter, der lider af BH4-mangel, er 2 til 5 mg Kuvan pr. kilo kropsvægt. Indtag Kuvan sammen med et måltid for at øge optagelsen. Del den samlede daglige dosis i 2 eller 3 doser, der skal administreres i løbet af dagen. Din læge kan justere din dosering op til 20 mg Kuvan pr. kilo afhængig af din tilstand.

Administrationsvej

For PKU-patienter skal den samlede daglige dosis tages én gang om dagen på samme tidspunkt hver dag, gerne om morgenen.

For patienter med BH4-mangel deles den samlede daglige dosis i 2 eller 3 doser i løbet af dagen.

Du skal være helt sikker på, hvor meget Kuvan pulver din læge har ordineret. For nøjagtig dosis kan din læge ordinere Kuvan 100 mg pulver til oral opløsning. Du skal være helt sikker på hvorvidt du kun skal bruge Kuvan breve à 500 mg eller begge medikamenter til at forberede din dosis. Du skal først åbne brevet/brevene, når du er klar til at blande opløsningen.

Sådan klargør du brevet/brevene

- Åbn brevet/brevene med Kuvan pulver til oral opløsning ved at folde den stiplede linje i brevets øverste højre hjørne og herefter rive eller klippe den over.
- Tøm brevets/brevenes indhold i et glas med 120 ml til 240 ml vand. Når pulveret er opløst i vandet, skal opløsningen være klar med en farveløs til gullig nuance.

Sådan tages lægemidlet

- Drik opløsningen inden for 30 minutter.

Hvis du har taget for meget Kuvan

Hvis du har taget for meget, kan du få bivirkninger i form af hovedpine og svimmelhed. Henvend dig straks til din læge eller til et apotek.

Hvis du har glemt at tage Kuvan

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du holder op med at tage Kuvan

Du må ikke holde op med at tage Kuvan uden at have talt med din læge, da indholdet af fenylalanin i dit blod kan stige.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Få tilfælde af overfølsomhedsreaktioner (som f.eks. hududslæt og alvorlige reaktioner) er rapporteret. Hyppigheden af disse kendes ikke (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Hvis du får røde, kløende, hævede hudområder (nældefeber), løbenæse, hurtig eller uregelmæssig puls, hævelse af tunge eller svælg, nysen, hvæsende åndedræt, alvorligt vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed, kan det skyldes en allergisk reaktion på lægemidlet. Hvis du bemærker disse symptomer, skal du straks kontakte lægen.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Hovedpine og løbenæse.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Ondt i halsen, tilstoppet næse, hoste, diarré, opkastning, mavesmerter, for lavt indhold af fenylalanin i blodprøver, fordøjelsesbesvær og kvalme (se punkt 2: "Advarsler og forsigtighedsregler").

Ikke kendte bivirkninger (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Gastritis (betændelse i mavens slimhinde), øsofagitis (betændelse i spiserørets slimhinde).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på brevet og pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kuvan indeholder:

- aktivt stof: sapropterindihydrochlorid. Hvert brev indeholder 500 mg sapropterindihydrochlorid (svarende til 384 mg sapropterin).
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol (E421), kaliumcitrat (E332), sukralose (E955), ascorbinsyre (E300).

Udseende og pakningsstørrelser

Pulveret til oral opløsning er klar og har en offwhite til lysegul nuance. Pulveret er fyldt i enkelt-doseringsbreve à 500 mg sapropterindihydrochlorid.

Hver karton indeholder 30 breve.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork
Irland

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ.}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme, og om hvordan de behandles.