

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kuvan 100 mg διαλυτά δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε διαλυτό δισκίο περιέχει 100 mg σαπροπερίνης διϋδροχλωρικής (ισοδύναμα με 77 mg σαπροπερίνης).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διαλυτό δισκίο

Υπόλευκο έως ανοιχτό κίτρινο διαλυτό δισκίο με την ένδειξη «177» χαραγμένη στη μία όψη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Kuvan ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπερφαιнуλαλανιναιμίας (HPA) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς όλων των ηλικιών με φαινυλκετονουρία (PKU), που έχουν δείξει να ανταποκρίνονται σε τέτοια θεραπεία (βλ. Παράγραφο 4.2).

Το Kuvan ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία υπερφαιнуλαλανιναιμίας (HPA) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς όλων των ηλικιών με ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4), που έχουν δείξει να ανταποκρίνονται σε τέτοια θεραπεία (βλ. Παράγραφο 4.2).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη θεραπείας με Kuvan πρέπει να διενεργείται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη θεραπεία της φαινυλκετονουρίας (PKU) και της ανεπάρκειας της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4).

Κατά τη διάρκεια χορήγησης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, απαιτείται ενεργή διαχείριση της διαιτητικής πρόσληψης της φαιнуλαλανίνης και της συνολικής πρόσληψης πρωτεϊνών για τη διασφάλιση επαρκούς ελέγχου των επιπέδων της φαιнуλαλανίνης στο αίμα και διατροφικής ισορροπίας.

Καθώς η υπερφαιнуλαλανιναιμία (HPA) που οφείλεται είτε σε φαινυλκετονουρία (PKU) είτε σε ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4) είναι μια χρόνια κατάσταση, ακολούθως της εμφάνισης απόκρισης, το Kuvan ενδείκνυται για μακροχρόνια χρήση (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Δοσολογία

##### *Φαινυλκετονουρία*

Η δόση έναρξης του Kuvan σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με φαινυλκετονουρία είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους, άπαξ ημερησίως. Η δόση προσαρμόζεται, συνήθως μεταξύ των 5 και 20 mg/kg/ημέρα για την επίτευξη και τη διατήρηση κατάλληλων επιπέδων φαιнуλαλανίνης στο αίμα, όπως αυτά ορίζονται από τον γιατρό.

##### *Ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4)*

Η δόση έναρξης του Kuvan σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης είναι 2 έως 5 mg/kg σωματικού βάρους, συνολική ημερήσια δόση. Οι δόσεις ενδέχεται να προσαρμοστούν έως και συνολικά τα 20 mg/kg/ ανά ημέρα.

Το Kuvan διατίθεται σε δισκία των 100 mg. Η υπολογισθείσα ημερήσια δόση βάσει του σωματικού βάρους θα πρέπει να στρογγυλοποιείται προς το πλησιέστερο πολλαπλάσιο του 100. Για παράδειγμα, μια υπολογισθείσα δόση των 401 έως 450 mg θα πρέπει να στρογγυλοποιείται προς τα κάτω στα 400 mg, που αναλογούν σε 4 δισκία. Μία δόση που έχει υπολογιστεί στα 451 mg έως τα 499 mg θα πρέπει να στρογγυλοποιείται προς τα πάνω στα 500 mg που αναλογούν σε 5 δισκία.

#### Προσαρμογή της δόσης

Η θεραπεία με σαπροπερίνη ενδέχεται να μειώσει τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα κάτω του επιθυμητού θεραπευτικού επιπέδου. Για την επίτευξη και τη διατήρηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα εντός του επιθυμητού θεραπευτικού εύρους ενδέχεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης του Kuvan ή τροποποίηση της διαιτητικής πρόσληψης φαινυλαλανίνης.

Τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα θα πρέπει να ελέγχονται, ιδιαίτερα στον παιδιατρικό πληθυσμό, μία έως δύο εβδομάδες μετά από κάθε προσαρμογή της δόσης και να παρακολουθούνται συχνά στη συνέχεια, υπό την καθοδήγηση του θεράποντος ιατρού.

Εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kuvan, παρατηρηθεί ανεπαρκής έλεγχος των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα, θα πρέπει να διερευνηθεί η συμμόρφωση του ασθενούς στη συνταγογραφούμενη θεραπεία και διαίτα, πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της σαπροπερίνης.

Διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού. Ενδέχεται να χρειαστεί συχνότερη παρακολούθηση, καθώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα μπορεί να αυξηθούν. Ενδέχεται να χρειαστεί τροποποίηση της διαίτας προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα εντός του επιθυμητού θεραπευτικού εύρους.

#### Ορισμός της απόκρισης

Είναι ιδιαίτερος σημαντική η έναρξη της θεραπείας όσο το δυνατό πιο νωρίς, προκειμένου να αποφευχθεί η εμφάνιση μη αναστρέψιμων κλινικών εκδηλώσεων νευρολογικών διαταραχών σε παιδιατρικούς ασθενείς, καθώς και νοητικών ελλειμμάτων και ψυχικών διαταραχών σε ενήλικες εξαιτίας των παρατεταμένων αυξήσεων της φαινυλαλανίνης στο αίμα.

Ως απόκριση στη θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ορίζεται η μείωση της φαινυλαλανίνης στο αίμα. Τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν από τη χορήγηση του Kuvan και μετά από 1 εβδομάδα χορήγησης στη συνιστώμενη δόση έναρξης. Εάν παρατηρηθεί μη ικανοποιητική μείωση στα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα, τότε η δόση μπορεί να αυξάνεται εβδομαδιαίως έως το μέγιστο των 20 mg/kg/ημέρα, με συνεχιζόμενη εβδομαδιαία παρακολούθηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα για μια περίοδο ενός μήνα. Η διαιτητική πρόσληψη φαινυλαλανίνης θα πρέπει να διατηρείται σε σταθερό επίπεδο κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης περιόδου.

Η ικανοποιητική απόκριση ορίζεται ως  $\geq 30$  τοις εκατό μείωση στα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα ή επίτευξη των θεραπευτικών στόχων της φαινυλαλανίνης στο αίμα, οι οποίοι καθορίζονται εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή από τον θεράποντα ιατρό. Οι ασθενείς που αποτυγχάνουν να επιτύχουν το εν λόγω επίπεδο απόκρισης εντός της προαναφερθείσας περιόδου ελέγχου διάρκειας ενός μήνα, θα πρέπει να θεωρηθούν ως μη ανταποκρινόμενοι αυτοί οι ασθενείς δεν θα πρέπει να αντιμετωπιστούν με Kuvan και θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση Kuvan.

Ακολούθως της τεκμηρίωσης της απόκρισης στη θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, η δόση θα πρέπει να προσαρμοστεί εντός του εύρους των 5 έως 20 mg/kg/ημέρα ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα μία ή δύο εβδομάδες ακολούθως έκαστης προσαρμογής της δόσης και η τακτική παρακολούθηση στη συνέχεια υπό την καθοδήγηση του θεράποντος ιατρού. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Kuvan πρέπει να συνεχίζουν μία διαίτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης και να υποβάλλονται τακτικά σε κλινική

αξιολόγηση (όπως παρακολούθηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα, της πρόληψης τροφής και της ψυχοκινητικής ανάπτυξης).

#### Ειδικός πληθυσμός

##### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kuvan σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να εφιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση σε ηλικιωμένους ασθενείς.

##### *Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kuvan σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να εφιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του σε τέτοιους ασθενείς.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η δοσολογία είναι η ίδια σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους.

#### Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Kuvan θα πρέπει να χορηγούνται συνοδεία γεύματος για την αύξηση της απορρόφησης.

Για ασθενείς με PKU, το Kuvan πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ ημερήσια δόση και την ίδια ώρα κάθε μέρα, κατά προτίμηση το πρωί.

Για ασθενείς με ανεπάρκεια της BH4, διαιρέστε τη συνολική ημερήσια δόση σε 2 ή 3 χορηγήσεις, κατανομημένες στη διάρκεια της ημέρας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να μην καταπίνουν το αποξηραντικό καψάκιο που βρίσκεται μέσα στη φιάλη.

Ο συνταγογραφούμενος αριθμός δισκίων θα πρέπει να τοποθετείται σε ένα ποτήρι ή φλυτζάνι με νερό και να αναδεύεται μέχρι να διαλυθεί. Μπορεί να χρειαστούν μερικά λεπτά για να διαλυθούν τα δισκία. Για διαλύσετε τα δισκία γρηγορότερα, μπορείτε να τα συνθλίψετε. Μικρά σωματίδια ενδέχεται να είναι ορατά στο διάλυμα ωστόσο δεν θα επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Το διάλυμα θα πρέπει να πίνεται εντός 15 έως 20 λεπτών.

##### *Ασθενείς σωματικού βάρους άνω των 20 kg*

Ο συνταγογραφούμενος αριθμός δισκίων θα πρέπει να τοποθετείται σε ένα ποτήρι ή φλυτζάνι με 120 έως 240 ml νερού και να αναδεύεται μέχρι να διαλυθεί.

##### *Παιδιά σωματικού βάρους έως 20 kg*

Οι συσκευές μέτρησης που απαιτούνται για τη δοσολογία σε παιδιά σωματικού βάρους έως 20 kg (δηλ. κύπελλο με διαβαθμίσεις στα 20, 40, 60, 80 ml, σύριγγες για χορήγηση από στόματος των 10 ml και 20 ml με διαβάθμιση σε διαιρέσεις του 1 ml) δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία του Kuvan. Αυτές οι συσκευές παρέχονται στα εξειδικευμένα παιδιατρικά κέντρα για εκ γενετής προβλήματα μεταβολισμού για να διατίθενται στους φροντιστές των ασθενών.

Ανάλογα με τη δόση (σε mg/kg/ημέρα) ο κατάλληλος αριθμός δισκίων πρέπει να διαλύεται σε όγκο νερού όπως υποδεικνύεται στους Πίνακες 1-4, οπότε ο όγκος του διαλύματος που θα χορηγηθεί υπολογίζεται σύμφωνα με τη συνταγογραφούμενη συνολική ημερήσια δόση. Ο συνταγογραφούμενος αριθμός δισκίων για μια δόση 2, 5, 10 και 20 mg/kg/ημέρα θα πρέπει να τοποθετείται σε ένα κύπελλο (το οποίο φέρει τις κατάλληλες σημάνσεις διαβάθμισης στα 20, 40, 60 και 80 ml) με την ποσότητα νερού που υποδεικνύεται στους Πίνακες 1-4 και να αναδεύεται μέχρι να διαλυθεί.

Εάν χρειάζεται να χορηγηθεί μόνο ένα μέρος αυτού του διαλύματος, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια σύριγγα για χορήγηση από στόματος για την αναρρόφηση του όγκου του διαλύματος που πρόκειται να χορηγηθεί. Στη συνέχεια το διάλυμα μπορεί να μεταφερθεί σε ένα άλλο κύπελλο για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Για μικρά βρέφη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία σύριγγα για χορήγηση από στόματος. Μια σύριγγα για χορήγηση από στόματος των 10 ml πρέπει να χρησιμοποιείται για τη χορήγηση όγκων  $\leq 10$  ml και μια σύριγγα για χορήγηση από στόματος των 20 ml για τη χορήγηση όγκων  $>10$  ml.

**Πίνακας 1: Πίνακας δοσολογίας 2 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά που ζυγίζουν έως 20 kg**

| Βάρος (kg) | Συνολική δόση (mg/ημέρα) | Αριθμός δισκίων που θα διαλυθούν (μόνο για την περιεκτικότητα των 100 mg) | Όγκος διάλυσης (ml) | Όγκος διαλύματος που θα χορηγηθεί (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                                      |

\*Αντικατοπτρίζει τον όγκο για τη συνολική ημερήσια δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα εντός 20 λεπτών για διάλυμα δισκίου.

**Πίνακας 2: Πίνακας δοσολογίας 5 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά που ζυγίζουν έως 20 kg**

| <b>Βάρος (kg)</b> | <b>Συνολική δόση (mg/ημέρα)</b> | <b>Αριθμός δισκίων που θα διαλυθούν (μόνο για την περιεκτικότητα των 100 mg)</b> | <b>Όγκος διάλυσης (ml)</b> | <b>Όγκος διαλύματος που θα χορηγηθεί (ml)*</b> |
|-------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|
| 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                                             |

\*Αντικατοπτρίζει τον όγκο για τη συνολική ημερήσια δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα εντός 20 λεπτών για διάλυμα δισκίου.

**Πίνακας 3: Πίνακας δοσολογίας 10 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά που ζυγίζουν έως 20 kg**

| <b>Βάρος (kg)</b> | <b>Συνολική δόση (mg/ημέρα)</b> | <b>Αριθμός δισκίων που θα διαλυθούν (μόνο για την περιεκτικότητα των 100 mg)</b> | <b>Όγκος διάλυσης (ml)</b> | <b>Όγκος διαλύματος που θα χορηγηθεί (ml)*</b> |
|-------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|
| 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                                             |

\*Αντικατοπτρίζει τον όγκο για τη συνολική ημερήσια δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα εντός 20 λεπτών για διάλυμα δισκίου.

**Πίνακας 4: Πίνακας δοσολογίας 20 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά που ζυγίζουν έως 20 kg**

| Βάρος (kg) | Συνολική δόση (mg/ημέρα) | Αριθμός δισκίων που θα διαλυθούν (μόνο για την περιεκτικότητα των 100 mg) | Όγκος διάλυσης (ml) | Όγκος διαλύματος που θα χορηγηθεί (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                                      |

\*Αντικατοπτρίζει τον όγκο για τη συνολική ημερήσια δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα εντός 20 λεπτών για διάλυμα δισκίου.

Για τον καθαρισμό, το έμβολο πρέπει να αφαιρείται από τον κύλινδρο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος. Τα δύο μέρη της σύριγγας για χορήγηση από στόματος και το κύπελλο πρέπει να πλένονται με ζεστό νερό και να αφήνονται να στεγνώσουν με τον αέρα. Όταν η σύριγγα για χορήγηση από στόματος στεγνώσει, το έμβολο πρέπει να επανατοποθετείται στον κύλινδρο. Η σύριγγα για χορήγηση από στόματος και το κύπελλο πρέπει να φυλάσσονται για την επόμενη χρήση.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Διαιτητική πρόσληψη

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Kuvan πρέπει να συνεχίζουν μία δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης και να υποβάλλονται τακτικά σε κλινική αξιολόγηση (όπως παρακολούθηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα, της πρόσληψης τροφής και της ψυχοκινητικής ανάπτυξης).

#### Χαμηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης και τυροσίνης στο αίμα

Η εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα δυσλειτουργία στη μεταβολική οδό της φαινυλαλανίνης-τυροσίνης-διϋδροξυ-L-φαινυλαλανίνης (DOPA), δύνανται να οδηγήσουν σε ανεπαρκή σύνθεση πρωτεϊνών και νευροδιαβιβαστών στον οργανισμό. Η παρατεταμένη έκθεση σε χαμηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης και τυροσίνης στο αίμα κατά τη διάρκεια της νηπιακής ηλικίας έχει σχετιστεί με διαταραγμένη νευροαναπτυξιακή έκβαση. Κατά τη διάρκεια χορήγησης του Kuvan, απαιτείται ενεργή διαχείριση

της διαιτητικής πρόσληψης της φαινυλαλανίνης και της συνολικής πρόσληψης πρωτεϊνών για τη διασφάλιση επαρκούς ελέγχου των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα και διατροφικής ισορροπίας.

#### Διαταραχές της υγείας

Συνιστάται η διαβούλευση με ιατρό κατά τη διάρκεια ασθένειας, καθώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης ενδέχεται να αυξηθούν.

#### Σπασμωδικές διαταραχές

Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Kuvan σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεβοντόπα. Κατά τη συγχορήγηση λεβαντόπας και σαπροπτερίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης, παρατηρήθηκαν περιστατικά σπασμών και παροξυσμού σπασμών, αυξημένη αψιθυμία και ευερεθιστότητα (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Διακοπή της θεραπείας

Υποτροπή, οριζόμενη ως αύξηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα άνω των προθεραπευτικών επιπέδων, ενδέχεται να προκύψει ακολούθως της διακοπής της θεραπείας.

#### Περιεχόμενο νατρίου

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της αναγωγής του διϋδροφυλλικού οξέος (π.χ. μεθοτρεξάτη, τριμεθοπρίμη), αυτού του είδους τα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να παρέμβουν στο μεταβολισμό της τετραϋδροβιοπτερίνης. Συνιστάται προσοχή κατά τη χρήση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων κατά τη λήψη του Kuvan.

Η τετραϋδροβιοπτερίνη αποτελεί συμπαράγοντα για τη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου. Συνιστάται προσοχή κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης του Kuvan με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν αγγειοδιαστολή, περιλαμβανομένων των τοπικά χορηγούμενων, παρεμβαίνοντας στο μεταβολισμό ή τη δράση του μονοξειδίου του αζώτου περιλαμβανομένων τυπικών δοτών μονοξειδίου του αζώτου (π.χ. γλυκερίνη τρινιτρική, ισοσορβίτης δινιτρικός, νιτροπρωσσικό νάτριο, μολσιδομίνη), αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5, και μινοξιδίλη.

Εφιστάται η προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Kuvan σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεβοντόπα. Κατά τη συγχορήγηση λεβαντόπας και σαπροπτερίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης, παρατηρήθηκαν περιστατικά σπασμών και παροξυσμού σπασμών, αυξημένη αψιθυμία και ευερεθιστότητα.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση Kuvan σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Διαθέσιμα δεδομένα σχετιζόμενου με τη νόσο κινδύνου για τη μητέρα και το έμβρυο από την *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study* (Συνεργατική μελέτη φαινυλκετονουρίας της μητέρας) σε έναν περιορισμένο αριθμό κύσεων και γεννήσεων ζώντων (μεταξύ 300-1.000) σε πάσχουσες από φαινυλκετονουρία (PKU) γυναίκες κατέδειξαν ότι μη ελεγχόμενα επίπεδα φαινυλαλανίνης άνω των

600  $\mu\text{mol/l}$  σχετίζονται με πολύ υψηλή επίπτωση νευρολογικών, καρδιακών και αυξητικών ανωμαλιών και δυσμορφίας του προσώπου.

Τα επίπεδα φαινυλαλαλίνης στο αίμα της μητέρας πρέπει ως εκ τούτου να ελέγχονται αυστηρά πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν τα επίπεδα φαινυλαλαλίνης της μητέρας δεν ελέγχονται αυστηρά πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αυτό μπορεί να είναι επιβλαβές για την μητέρα και το έμβρυο. Ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης φαινυλαλαλίνης υπό ιατρική επίβλεψη, πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνιστά θεραπεία πρώτης επιλογής, για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Η χορήγηση του Kuvan θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο εάν η αυστηρή διαιτητική αντιμετώπιση δεν μειώνει επαρκώς τα επίπεδα της φαινυλαλαλίνης στο αίμα. Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται σε έγκυες γυναίκες.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σαπροπερίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Το Kuvan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

### Γονιμότητα

Σε προκλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της σαπροπερίνης στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Kuvan δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Κατά προσέγγιση ποσοστό 35 % από 579 ασθενείς ηλικίας 4 ετών και άνω που έλαβαν θεραπεία με διϋδροχλωρική σαπροπερίνη (5 έως 20 mg/kg/ημέρα) σε κλινικές δοκιμές για το Kuvan εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η κεφαλαλγία και η ρινόρροια.

Σε μια περαιτέρω κλινική δοκιμή, περίπου 30% των 27 παιδιών ηλικίας κάτω των 4 ετών τα οποία έλαβαν θεραπεία με διϋδροχλωρική σαπροπερίνη (10 ή 20 mg/kg/ημέρα) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι «μειωμένα επίπεδα αμινοξέων» (υποφαινυλαλανιναιμία), έμετος και ρινίτιδα.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στις κλινικές δοκιμές και με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά για το Kuvan, έχουν προσδιοριστεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων) και εξάνθημα

#### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: Υποφαινυλαλανιναιμία

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

#### Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ συχνές: Ρινόρροια

Συχνές: Φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ρινική συμφόρηση, βήχας

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία

Μη γνωστές: Γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά ήταν ουσιαστικά παρόμοια με εκείνα στους ενήλικες.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Έχουν αναφερθεί κεφαλαλγία και ζάλη μετά από χορήγηση διϋδροχλωρικής σαπροπερίνης υψηλότερης της συνιστώμενης μέγιστης δόσης των 20 mg/kg/ημέρα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να εστιάζεται στα συμπτώματα. Μια βράχυνση του διαστήματος του QT (-8,32 msec) παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με εφάπαξ υπερ-θεραπευτική δόση 100 mg/kg (5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση). Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη στη διαχείριση ασθενών που έχουν προϋπάρχον βραχυμένο διάστημα QT (π.χ. ασθενείς με οικογενειακό σύνδρομο βραχέος QT).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, διάφορα φαρμακευτικά προϊόντα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX07.

#### Μηχανισμός δράσης

Η υπερφαινυλαλανιναιμία (HPA) διαγιγνώσκεται ως μη φυσιολογική αύξηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα και συνήθως προκαλείται από αυτοσωματικές υπολειπόμενες μεταλλάξεις στα γονίδια κωδικοποίησης για το ένζυμο της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης (στην περίπτωση της φαινυλκετονουρίας, PKU) ή για τα ένζυμα που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση ή την αναγέννηση της 6R-τετραϋδροβιοπερίνης (6R-BH4) (στην περίπτωση της ανεπάρκειας της τετραϋδροβιοπερίνης).

Η ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης συνιστά ένα σύνολο διαταραχών που προκύπτουν από μεταλλάξεις ή διαγραφές στα γονίδια κωδικοποίησης για ένα από τα πέντε ένζυμα που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση ή την ανακύκλωση της τετραϋδροβιοπτερίνης. Και στις δύο περιπτώσεις, η φαινυλαλανίνη αδυνατεί να μετατραπεί αποτελεσματικά στο αμινοξύ τυροσίνη, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα.

Η σαπροπτερίνη είναι μία συνθετική εκδοχή της φυσικά προερχόμενης 6R-BH<sub>4</sub>, η οποία συνιστά συμπαράγοντα των υδροξυλασών της φαινυλαλανίνης, της τυροσίνης και της τρυπτοφάνης.

Το σκεπτικό για τη χορήγηση του Kuvan σε ασθενείς με BH<sub>4</sub>-ανταποκρινόμενη φαινυλκετονουρία είναι η ενίσχυση της δράσης της ελαττωματικής υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης έτσι ώστε να αυξηθεί ή να αποκατασταθεί ο οξειδωτικός μεταβολισμός της φαινυλαλανίνης επαρκώς, ώστε να μειωθούν ή να διατηρηθούν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα, να προληφθεί ή να μειωθεί η περαιτέρω συσσώρευση της φαινυλαλανίνης και να αυξηθεί η ανοχή στη διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης. Το σκεπτικό για τη χορήγηση του Kuvan σε ασθενείς με ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης είναι η αντικατάσταση των ανεπαρκών επιπέδων της τετραϋδροβιοπτερίνης, μέσω της αποκατάστασης της δράσης της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης Φάσης III για το Kuvan συμπεριλάμβανε 2 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με φαινυλκετονουρία. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του Kuvan στη μείωση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα και στην αύξηση της ανοχής στη διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης.

Σε 88 άτομα με ανεπαρκή έλεγχο φαινυλκετονουρίας που είχαν αυξημένα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα κατά τον έλεγχο καταλληλότητας, η διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη χορηγούμενη σε δόση των 10 mg/kg/ημέρα μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα κατά την περίοδο αναφοράς ήταν παρόμοια για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με Kuvan και την ομάδα εικονικού φαρμάκου, με μέση  $\pm$  SD (τυπική απόκλιση) επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα κατά την περίοδο αναφοράς  $843 \pm 300$   $\mu\text{mol/l}$  και  $888 \pm 323$   $\mu\text{mol/l}$ , αντιστοίχως. Η μέση  $\pm$  SD μείωση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα από την περίοδο αναφοράς έως το πέρας της περιόδου 6 εβδομάδων της μελέτης ήταν  $236 \pm 257$   $\mu\text{mol/l}$  για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με σαπροπτερίνη ( $n=41$ ), σε σύγκριση με αύξηση της τάξης των  $2,9 \pm 240$   $\mu\text{mol/l}$  για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $n=47$ ) ( $p < 0,001$ ). Για τους ασθενείς με επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα  $\geq 600$   $\mu\text{mol/l}$  κατά την περίοδο αναφοράς, ποσοστό 41,9% (13/31) αυτών που έλαβαν θεραπεία με σαπροπτερίνη και 13,2% (5/38) αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο παρουσίασαν επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα  $< 600$   $\mu\text{mol/l}$  κατά την ολοκλήρωση της περιόδου της μελέτης διάρκειας 6 εβδομάδων ( $p=0,012$ ).

Σε μία ξεχωριστή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 10 εβδομάδων, 45 ασθενείς με φαινυλκετονουρία και επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα που ελέγχονταν μέσω σταθερής δίαιτας με περιορισμένη πρόσληψη φαινυλαλανίνης (φαινυλαλανίνη στο αίμα  $\leq 480$   $\mu\text{mol/l}$  κατά την ένταξη στη μελέτη) τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 3:1 σε θεραπεία με διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα ( $n=33$ ) ή εικονικό φάρμακο ( $n=12$ ). Μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας με διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα, τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα μειώθηκαν σημαντικά. Η μέση  $\pm$  SD μείωση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα, από την περίοδο αναφοράς, στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών ήταν  $149 \pm 134$   $\mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). Μετά από 3 εβδομάδες, τα άτομα τόσο στην ομάδα θεραπείας με σαπροπτερίνη όσο και στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο συνέχισαν τη δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης και η διαιτητική πρόσληψη φαινυλαλανίνης αυξήθηκε ή μειώθηκε με τη χρήση τυποποιημένων συμπληρωμάτων φαινυλαλανίνης, με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα στα  $< 360$   $\mu\text{mol/l}$ . Υπήρξε σημαντική διαφορά στην ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη στην ομάδα θεραπείας με διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η μέση  $\pm$  SD αύξηση στην ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη ήταν  $17,5 \pm 13,3$  mg/kg/ημέρα για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα, σε σύγκριση με  $3,3 \pm 5,3$  mg/kg/ημέρα για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου

( $p=0,006$ ). Για την ομάδα θεραπείας με σαπροπερίνη, η μέση  $\pm$  SD συνολική ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη ήταν  $38,4 \pm 21,6$  mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διϋδροχλωρική σαπροπερίνη 20 mg/kg/ημέρα, σε σύγκριση με  $15,7 \pm 7,2$  mg/kg/ημέρα πριν από τη θεραπεία.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική πληθυσμού του Kuvan σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας  $< 7$  ετών μελετήθηκαν σε δύο ανοικτής επισημάνσης μελέτες.

Η πρώτη μελέτη ήταν μια πολυκεντρική, ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη σε παιδιά ηλικίας  $< 4$  ετών με επιβεβαιωμένη διάγνωση φαινυλκετονουρίας (PKU). 56 παιδιατρικοί ασθενείς με φαινυλκετονουρία (PKU) ηλικίας  $< 4$  ετών τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε 10 mg/kg/ημέρα Kuvan σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης ( $n=27$ ), είτε μόνο δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης ( $n=29$ ) για μια περίοδο 26 εβδομάδων της μελέτης.

Η πρόθεση ήταν όλοι οι ασθενείς να διατηρούν επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα εντός ενός εύρους 120-360  $\mu\text{mol/l}$  (καθοριζόμενο ως  $\geq 120$  έως  $< 360$   $\mu\text{mol/l}$ ) μέσω παρακολουθούμενης διαιτητικής πρόσληψης κατά τη διάρκεια της περιόδου 26 εβδομάδων της μελέτης. Εάν μετά από περίπου 4 εβδομάδες, η ανοχή στη φαινυλαλανίνη ενός ασθενούς δεν είχε αυξηθεί κατά  $> 20\%$  έναντι της περιόδου αναφοράς, η δόση του Kuvan αυξήθηκε σε ένα και μόνο βήμα στα 20 mg/kg/ημέρα.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης κατέδειξαν ότι ημερήσια δοσολογία με 10 ή 20 mg/kg/ημέρα Kuvan σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη σε σύγκριση με τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης της φαινυλαλανίνης μόνο, ενώ διατηρήθηκαν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα εντός του εύρους-στόχου ( $\geq 120$  έως  $< 360$   $\mu\text{mol/l}$ ). Η προσαρμοσμένη μέση ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη στην ομάδα του Kuvan σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμένη φαινυλαλανίνη ήταν 80,6 mg/kg/ημέρα και ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ( $p < 0,001$ ) από την προσαρμοσμένη μέση ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη στην ομάδα θεραπείας διαιτητικής πρόσληψης της φαινυλαλανίνης μόνο (50,1 mg/kg/ημέρα). Στην περίοδο επέκτασης της κλινικής δοκιμής, οι ασθενείς διατήρησαν την ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη κατά τη θεραπεία με Kuvan σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης, επιδεικνύοντας παρατεταμένο όφελος σε διάστημα 3,5 ετών.

Η δεύτερη μελέτη ήταν μια πολυκεντρική, μη ελεγχόμενη, ανοικτής επισημάνσης μελέτη που σχεδιάστηκε προκειμένου να αξιολογηθούν η ασφάλεια και η επίδραση στη διατήρηση της νευρογνωστικής λειτουργίας του Kuvan 20 mg/kg/ημέρα σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμένη φαινυλαλανίνη σε παιδιά με PKU ηλικίας κάτω των 7 ετών κατά την ένταξη στη μελέτη. Στο Μέρος 1 της μελέτης (4 εβδομάδες) αξιολογήθηκε η ανταπόκριση των ασθενών στο Kuvan. Στο Μέρος 2 της μελέτης (παρακολούθηση έως και 7 έτη) αξιολογήθηκε η νευρογνωστική λειτουργία με κατάλληλα από ηλικιακή άποψη μέτρα και παρακολουθήθηκε η μακροπρόθεσμη ασφάλεια σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο Kuvan. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα νευρογνωστική δυσλειτουργία ( $IQ < 80$ ) αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Ενενήντα τρεις ασθενείς εγγράφηκαν στο Μέρος 1 και 65 ασθενείς εγγράφηκαν στο Μέρος 2, εκ των οποίων 49 (75%) ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη, ενώ 27 (42%) ασθενείς παραχώρησαν δεδομένα για την Πλήρη Κλίμακα Νοημοσύνης (FSIQ) στο έτος 7.

Οι μέσοι δείκτες διατροφικού ελέγχου διατηρήθηκαν μεταξύ 133  $\mu\text{mol/L}$  και 375  $\mu\text{mol/L}$  φαινυλαλανίνης αίματος για όλες τις ηλικιακές ομάδες σε όλα τα χρονικά σημεία. Κατά την αρχική αξιολόγηση, ο μέσος όρος βαθμολογίας στην κλίμακα Bayley-III [102, SD (τυπική απόκλιση)=9,1,  $n=27$ ], στην κλίμακα WPPSI-III (101, SD=11,  $n=34$ ) και στην κλίμακα WISC-IV (113, SD=9,8,  $n=4$ ) ήταν εντός του μέσου εύρους για τον κανονικό πληθυσμό.

Μεταξύ 62 ασθενών που ολοκλήρωσαν τουλάχιστον δύο αξιολογήσεις της FSIQ, το κατώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% της μέσης μεταβολής σε διάστημα 2 ετών κατά μέσο όρο ήταν -

1,6 βαθμοί, εντός της κλινικά αναμενόμενης απόκλισης των  $\pm 5$  βαθμών. Δεν παρατηρήθηκαν πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μακροχρόνια χρήση του Kuvan για μια μέση διάρκεια 6,5 ετών σε παιδιά ηλικίας κάτω των 7 ετών κατά την είσοδο στη μελέτη.

Περιορισμένες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 4 ετών με έλλειψη τετραϋδροβιοπτερίνης με χρήση διαφορετικής μορφής της ίδιας δραστικής ουσίας (σαπροπτερίνη) ή ενός μη εγγεγραμμένου παρασκευάσματος τετραϋδροβιοπτερίνης.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η σαπροπτερίνη απορροφάται ακολούθως της από του στόματος χορήγησης διαλυμένου δισκίου και η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνεται 3 έως 4 ώρες μετά από τη λήψη της δόσης σε κατάσταση νηστείας. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της σαπροπτερίνης επηρεάζεται από την τροφή. Η απορρόφηση της σαπροπτερίνης είναι μεγαλύτερη μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά και θερμίδες, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας, με αποτέλεσμα, κατά μέσο όρο, 40-85% υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα να επιτυγχάνονται 4 έως 5 ώρες μετά από τη χορήγηση.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ή βιοδιαθεσιμότητα σε ανθρώπους μετά την από του στόματος χορήγηση δεν είναι γνωστή.

### Κατανομή

Σε μη κλινικές μελέτες, η σαπροπτερίνη κατανεμήθηκε πρωτίστως στους νεφρούς, τα επινεφρίδια και το ήπαρ, ως αξιολογήθηκε μέσω των επιπέδων των συνολικών και μειωμένων συγκεντρώσεων βιοπτερίνης. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοσημασμένης σαπροπτερίνης σε επίμυες, προσδιορίστηκε κατανομή ραδιενέργειας στα έμβρυα. Ακολούθως της χορήγησης του φαρμάκου δια της ενδοφλέβιας οδού, απεδείχθη απέκκριση της συνολικής βιοπτερίνης στο γάλα θηλαζουσών επιμύων. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη συνολική συγκέντρωση της βιοπτερίνης είτε στα έμβρυα είτε στο γάλα, σε επίμυες, μετά την από του στόματος χορήγηση 10 mg/kg διϋδροχλωρικής σαπροπτερίνης.

### Βιομετασχηματισμός

Η διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη μεταβολίζεται πρωτίστως στο ήπαρ σε διϋδροβιοπτερίνη και βιοπτερίνη. Δεδομένου ότι η διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη συνιστά συνθετική μορφή της φυσικά προερχόμενης 6R-BH4, ευλόγως αναμένεται να ακολουθεί τον ίδιο μεταβολισμό, περιλαμβανομένης της αναγέννησης της 6R-BH4.

### Αποβολή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε επίμυες, η διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα. Μετά την από του στόματος χορήγηση, αποβάλλεται κυρίως μέσω των κοπράνων ενώ μικρό ποσοστό απεκκρίνεται στα ούρα.

### Φαρμακοκινητική πληθυσμού

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της σαπροπτερίνης η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικίας 49 ετών κατέδειξε ότι το σωματικό βάρος είναι η μόνη συμμεταβλητή η οποία επηρεάζει την κάθαρση ή τον όγκο κατανομής.

### Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

#### *Μελέτες in vitro*

*In vitro*, η σαπροπτερίνη δεν ανέστειλε τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4/5, δεν επήγαγε τα CYP1A2, 2B6 ή 3A4/5.

Με βάση μια μελέτη *in vitro*, υπάρχει πιθανότητα η διϋδροχλωρική σαπροπερίνη να αναστέλλει την p-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και την πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP) στο έντερο στις θεραπευτικές δόσεις. Η συγκέντρωση Kuvan στο έντερο που επαρκεί για την αναστολή της BCRP είναι μεγαλύτερη από αυτήν που επαρκεί για την αναστολή της P-gp, καθότι η ανασταλτική του ισχύς στο έντερο για την BCRP (IC<sub>50</sub>=267 μΜ) είναι χαμηλότερη από αυτήν για την P-gp (IC<sub>50</sub>=158 μΜ).

#### Μελέτες *in vivo*

Σε υγιείς συμμετέχοντες, η χορήγηση μίας δόσης Kuvan στη μέγιστη θεραπευτική δόση των 20 mg/kg δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική μίας συγχωρηγούμενης δόσης διγοξίνης (υπόστρωμα για την P-gp). Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών *in vitro* και *in vivo*, η συγχωρήγηση Kuvan δεν είναι πιθανό να αυξήσει τη συστηματική έκθεση σε φάρμακα που είναι υποστρώματα για την BCRP.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας (κεντρικό νευρικό σύστημα, αναπνευστικό σύστημα, καρδιαγγειακό σύστημα, ουροποιογεννητικό σύστημα) και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης τροποποιημένης νεφρικής μικροσκοπικής μορφολογίας (σωληναριακή βασεοφιλία) παρατηρήθηκε σε επίμυες μετά από χρόνια από του στόματος χορήγηση διϋδροχλωρικής σαπροπερίνης σε εκθέσεις σε ίση ή ελαφρώς υψηλότερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο.

Η σαπροπερίνη βρέθηκε ότι είναι ήπια μεταλλαξιογόνος στα βακτηριακά κύτταρα και μια αύξηση στις χρωμοσωμικές ανωμαλίες ανιχνεύθηκε στα κύτταρα του πνεύμονα και των ωοθηκών κινέζικων κρικητών. Εντούτοις, η σαπροπερίνη δεν έχει αποδειχθεί να είναι γονοτοξική σε *in vitro* δοκιμή με ανθρώπινα λεμφοκύτταρα καθώς και σε *in vivo* δοκιμές μικροπυρήνων σε ποντίκια.

Δεν παρατηρήθηκε ογκογενετική δραστηριότητα σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε επίμυες, ακολούθως της από του στόματος χορήγησης δόσεων έως και 250 mg/kg/ημέρα (12,5 έως 50 φορές του εύρους της θεραπευτικής δόσης στον άνθρωπο).

Έμετος παρατηρήθηκε τόσο στις μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας όσο και στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Ο έμετος θεωρείται ότι σχετίζεται με το pH του διαλύματος που περιέχει τη σαπροπερίνη.

Δεν βρέθηκε εμφανής απόδειξη τερατογόνου δράσης σε επίμυες και κουνέλια σε δόσεις περίπου 3 και 10 φορές της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο, βάσει της επιφάνειας σώματος.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)

Άνυδρο μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο

Κροσποβιδόνη τύπου A

Ασκορβικό οξύ (E300)

Στεαρυλικό φουμαρικό νάτριο

Ριβοφλαβίνη (E101)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφαλείας για παιδιά. Οι φιάλες είναι σφραγισμένες με πώμα αλουμινίου. Κάθε φιάλη περιέχει ένα μικρό πλαστικό σωληνάριο με αποξηραντικό (γέλη πυριτίου).

Κάθε φιάλη περιέχει 30, 120 ή 240 δισκία.

1 φιάλη ανά κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

#### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

#### Χειρισμός

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να μην καταπίνουν το αποξηραντικό καψάκιο που βρίσκεται μέσα στη φιάλη.

Για οδηγίες χρήσης, βλ. παράγραφο 4.2.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ιρλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/08/481/001

EU/1/08/481/002

EU/1/08/481/003

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2 Δεκεμβρίου 2008

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 2 Δεκεμβρίου 2013

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου: {MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kuvan 100 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα

Kuvan 500 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Kuvan 100 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα

Κάθε φακελίσκος περιέχει 100 mg σαπροπτερίνης διϋδροχλωρικής (sapropterin dihydrochloride) (ισοδύναμα με 77 mg σαπροπτερίνης).

*Έκδοχο(α) με γνωστή δράση*

Κάθε φακελίσκος περιέχει 0,3 mmol (12,6 mg) καλίου.

Kuvan 500 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα

Κάθε φακελίσκος περιέχει 500 mg σαπροπτερίνης διϋδροχλωρικής (sapropterin dihydrochloride) (ισοδύναμα με 384 mg σαπροπτερίνης).

*Έκδοχο(α) με γνωστή δράση*

Κάθε φακελίσκος περιέχει 1,6 mmol (62,7 mg) καλίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο διάλυμα

Υπόλευκη έως ανοιχτή κίτρινη κόνις

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Kuvan ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπερφαινωλαανιναιμίας (HPA) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς όλων των ηλικιών με φαινυλκετονουρία (PKU), που έχουν δείξει να ανταποκρίνονται σε τέτοια θεραπεία (βλ. Παράγραφο 4.2).

Το Kuvan ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία υπερφαινωλαανιναιμίας (HPA) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς όλων των ηλικιών με ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH<sub>4</sub>), που έχουν δείξει να ανταποκρίνονται σε τέτοια θεραπεία (βλ. Παράγραφο 4.2).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη θεραπείας με Kuvan πρέπει να διενεργείται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη θεραπεία της φαινυλκετονουρίας (PKU) και της ανεπάρκειας της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH<sub>4</sub>).

Κατά τη διάρκεια χορήγησης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, απαιτείται ενεργή διαχείριση της διαιτητικής πρόσληψης της φαινωλαανίνης και της συνολικής πρόσληψης πρωτεϊνών για τη διασφάλιση επαρκούς ελέγχου των επιπέδων της φαινωλαανίνης στο αίμα και διατροφικής ισορροπίας.

Καθώς η υπερφαινυλαλανιναιμία (HPA) που οφείλεται είτε σε φαινυλκετονουρία (PKU) είτε σε ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4) είναι μια χρόνια κατάσταση, ακολούθως της εμφάνισης απόκρισης, το Kuvan ενδείκνυται για μακροχρόνια χρήση (βλ. παράγραφο 5.1).

### Δοσολογία

#### *Φαινυλκετονουρία*

Η δόση έναρξης του Kuvan σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με φαινυλκετονουρία είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους, άπαξ ημερησίως. Η δόση προσαρμόζεται, συνήθως μεταξύ των 5 και 20 mg/kg/ημέρα για την επίτευξη και τη διατήρηση κατάλληλων επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα, όπως αυτά ορίζονται από τον γιατρό.

#### *Ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4)*

Η δόση έναρξης του Kuvan σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης είναι 2 έως 5 mg/kg σωματικού βάρους, συνολική ημερήσια δόση. Οι δόσεις ενδέχεται να προσαρμοστούν έως και συνολικά τα 20 mg/kg/ ανά ημέρα.

Για ασθενείς σωματικού βάρους άνω των 20 kg, η υπολογισμένη ημερήσια δόση με βάση το σωματικό βάρος θα πρέπει να στρογγυλοποιείται στο πλησιέστερο πολλαπλάσιο των 100 mg.

#### Προσαρμογή της δόσης

Η θεραπεία με σαπροπτερίνη ενδέχεται να μειώσει τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα κάτω του επιθυμητού θεραπευτικού επιπέδου. Για την επίτευξη και τη διατήρηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα εντός του επιθυμητού θεραπευτικού εύρους ενδέχεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης του Kuvan ή τροποποίηση της διαιτητικής πρόσληψης φαινυλαλανίνης.

Τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα θα πρέπει να ελέγχονται, ιδιαίτερα στον παιδιατρικό πληθυσμό, μία έως δύο εβδομάδες μετά από κάθε προσαρμογή της δόσης και να παρακολουθούνται συχνά στη συνέχεια, υπό την καθοδήγηση του θεράποντος ιατρού.

Εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kuvan, παρατηρηθεί ανεπαρκής έλεγχος των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα, θα πρέπει να διερευνηθεί η συμμόρφωση του ασθενούς στη συνταγογραφούμενη θεραπεία και διαίτα, πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της σαπροπτερίνης.

Διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού. Ενδέχεται να χρειαστεί συχνότερη παρακολούθηση, καθώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα μπορεί να αυξηθούν. Ενδέχεται να χρειαστεί τροποποίηση της διαίτας προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα εντός του επιθυμητού θεραπευτικού εύρους.

#### Ορισμός της απόκρισης

Είναι ιδιαίτερος σημαντική η έναρξη της θεραπείας όσο το δυνατό πιο νωρίς, προκειμένου να αποφευχθεί η εμφάνιση μη αναστρέψιμων κλινικών εκδηλώσεων νευρολογικών διαταραχών σε παιδιατρικούς ασθενείς, καθώς και νοητικών ελλειμμάτων και ψυχικών διαταραχών σε ενήλικες εξαιτίας των παρατεταμένων αυξήσεων της φαινυλαλανίνης στο αίμα.

Ως απόκριση στη θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ορίζεται η μείωση της φαινυλαλανίνης στο αίμα. Τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν από τη χορήγηση του Kuvan και μετά από 1 εβδομάδα χορήγησης στη συνιστώμενη δόση έναρξης. Εάν παρατηρηθεί μη ικανοποιητική μείωση στα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα, τότε η δόση μπορεί να αυξάνεται εβδομαδιαίως έως το μέγιστο των 20 mg/kg/ημέρα, με συνεχιζόμενη εβδομαδιαία παρακολούθηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα για μια περίοδο ενός μήνα. Η διαιτητική πρόσληψη φαινυλαλανίνης θα πρέπει να διατηρείται σε σταθερό επίπεδο κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης περιόδου.

Η ικανοποιητική απόκριση ορίζεται ως  $\geq 30$  τοις εκατό μείωση στα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα ή επίτευξη των θεραπευτικών στόχων της φαινυλαλανίνης στο αίμα, οι οποίοι καθορίζονται εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή από τον θεράποντα ιατρό. Οι ασθενείς που αποτυγχάνουν να επιτύχουν το εν λόγω επίπεδο απόκρισης εντός της προαναφερθείσας περιόδου ελέγχου διάρκειας ενός μήνα, θα πρέπει να θεωρηθούν ως μη ανταποκρινόμενοι αυτοί οι ασθενείς δεν θα πρέπει να αντιμετωπιστούν με Kuvan και θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση Kuvan.

Ακολουθώντας της τεκμηρίωσης της απόκρισης στη θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, η δόση θα πρέπει να προσαρμοστεί εντός του εύρους των 5 έως 20 mg/kg/ημέρα ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα μία ή δύο εβδομάδες ακολούθως έκαστης προσαρμογής της δόσης και η τακτική παρακολούθηση στη συνέχεια υπό την καθοδήγηση του θεράποντος ιατρού. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Kuvan πρέπει να συνεχίζουν μία δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης και να υποβάλλονται τακτικά σε κλινική αξιολόγηση (όπως παρακολούθηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα, της πρόληψης τροφής και της ψυχοκινητικής ανάπτυξης).

#### Ειδικός πληθυσμός

##### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kuvan σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να εφιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση σε ηλικιωμένους ασθενείς.

##### *Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kuvan σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να εφιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του σε τέτοιους ασθενείς.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η δοσολογία είναι η ίδια σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Kuvan θα πρέπει να χορηγείται συνοδεία γεύματος, για την αύξηση της απορρόφησης.

Για ασθενείς με PKU, το Kuvan πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ ημερήσια δόση και την ίδια ώρα κάθε μέρα, κατά προτίμηση το πρωί.

Για ασθενείς με ανεπάρκεια της BH4, διαιρέστε τη συνολική ημερήσια δόση σε 2 ή 3 χορηγήσεις, κατανεμημένες στη διάρκεια της ημέρας.

Το διάλυμα πρέπει να λαμβάνεται εντός 30 λεπτών από την αρχική διαλυτοποίηση. Κάθε υπολειπόμενο διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται μετά τη χορήγηση.

##### *Ασθενείς σωματικού βάρους άνω των 20 kg*

Το περιεχόμενο του(των) φακελίσκου(ων) θα πρέπει να τοποθετείται σε 120 έως 240 ml νερού και να αναδεύεται μέχρι να διαλυθεί.

Παιδιά σωματικού βάρους έως 20 kg (Χρησιμοποιήστε μόνο φακελίσκο(ους) με 100 mg κόνεως)

Οι συσκευές μέτρησης που απαιτούνται για τη δοσολογία σε παιδιά σωματικού βάρους έως 20 kg (δηλ. κύπελλο με διαβαθμίσεις στα 20, 40, 60, 80 ml, σύριγγες για χορήγηση από στόματος των 10 ml και 20 ml με διαβάθμιση σε διαιρέσεις του 1 ml) δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία του Kuvan. Αυτές οι συσκευές παρέχονται στα εξειδικευμένα παιδιατρικά κέντρα για εκ γενετής προβλήματα μεταβολισμού για να διατίθενται στους φροντιστές των ασθενών.

Ο κατάλληλος αριθμός φακελίσκων των 100 mg πρέπει να διαλύεται σε όγκο νερού που υποδεικνύεται στους Πίνακες 1- 4 με βάση τη συνταγογραφούμενη συνολική ημερήσια δόση.

Εάν χρειάζεται να χορηγηθεί μόνο ένα μέρος αυτού του διαλύματος, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια σύριγγα για χορήγηση από στόματος για την αναρρόφηση του όγκου του διαλύματος που πρόκειται να χορηγηθεί. Στη συνέχεια το διάλυμα μπορεί να μεταφερθεί σε ένα άλλο κύπελλο για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Για μικρά βρέφη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία σύριγγα για χορήγηση από στόματος. Μια σύριγγα για χορήγηση από στόματος των 10 ml πρέπει να χρησιμοποιείται για τη χορήγηση όγκων  $\leq 10$  ml και μια σύριγγα για χορήγηση από στόματος των 20 ml για τη χορήγηση όγκων  $>10$  ml.

**Πίνακας 1: Πίνακας δοσολογίας 2 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά που ζυγίζουν έως 20 kg**

| Βάρος (kg) | Συνολική δόση (mg/ημέρα) | Αριθμός φακελίσκων που θα διαλυθούν (μόνο για την περιεκτικότητα των 100 mg) | Όγκος διάλυσης (ml) | Όγκος διαλύματος που θα χορηγηθεί (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                                      |

\*Αντικατοπτρίζει τον όγκο για τη συνολική ημερήσια δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα εντός 30 λεπτών για διάλυμα κόνεως.

**Πίνακας 2: Πίνακας δοσολογίας 5 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά που ζυγίζουν έως 20 kg**

| <b>Βάρος (kg)</b> | <b>Συνολική δόση (mg/ημέρα)</b> | <b>Αριθμός φακελίσκων που θα διαλυθούν (μόνο για την περιεκτικότητα των 100 mg)</b> | <b>Όγκος διάλυσης (ml)</b> | <b>Όγκος διαλύματος που θα χορηγηθεί (ml)*</b> |
|-------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|
| 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                                             |

\*Αντικατοπτρίζει τον όγκο για τη συνολική ημερήσια δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα εντός 30 λεπτών για διάλυμα κόνεως.

**Πίνακας 3: Πίνακας δοσολογίας 10 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά που ζυγίζουν έως 20 kg**

| <b>Βάρος (kg)</b> | <b>Συνολική δόση (mg/ημέρα)</b> | <b>Αριθμός φακελίσκων που θα διαλυθούν (μόνο για την περιεκτικότητα των 100 mg)</b> | <b>Όγκος διάλυσης (ml)</b> | <b>Όγκος διαλύματος που θα χορηγηθεί (ml)*</b> |
|-------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|
| 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                                             |

\*Αντικατοπτρίζει τον όγκο για τη συνολική ημερήσια δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα εντός 30 λεπτών για διάλυμα κόνεως.

**Πίνακας 4: Πίνακας δοσολογίας 20 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά που ζυγίζουν έως 20 kg**

| Βάρος (kg) | Συνολική δόση (mg/ημέρα) | Αριθμός φακελίσκων που θα διαλυθούν (μόνο για την περιεκτικότητα των 100 mg) | Όγκος διάλυσης (ml) | Όγκος διαλύματος που θα χορηγηθεί (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                                      |

\*Αντικατοπτρίζει τον όγκο για τη συνολική ημερήσια δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο διάλυμα εντός 30 λεπτών για διάλυμα κόνεως.

Για τον καθαρισμό, το έμβολο πρέπει να αφαιρείται από τον κύλινδρο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος. Τα δύο μέρη της σύριγγας για χορήγηση από στόματος και το κύπελλο πρέπει να πλένονται με ζεστό νερό και να αφήνονται να στεγνώσουν με τον αέρα. Όταν η σύριγγα για χορήγηση από στόματος στεγνώσει, το έμβολο πρέπει να επανατοποθετείται στον κύλινδρο. Η σύριγγα για χορήγηση από στόματος και το κύπελλο πρέπει να φυλάσσονται για την επόμενη χρήση.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Διαιτητική πρόσληψη

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Kuvan πρέπει να συνεχίζουν μία δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης και να υποβάλλονται τακτικά σε κλινική αξιολόγηση (όπως παρακολούθηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης στο αίμα, της πρόσληψης τροφής και της ψυχοκινητικής ανάπτυξης).

#### Χαμηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης και τυροσίνης στο αίμα

Η εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα δυσλειτουργία στη μεταβολική οδό της φαινυλαλανίνης-τυροσίνης-διϋδροξυ-L-φαινυλαλανίνης (DOPA), δύνανται να οδηγήσουν σε ανεπαρκή σύνθεση πρωτεϊνών και νευροδιαβιβαστών στον οργανισμό. Η παρατεταμένη έκθεση σε χαμηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης και τυροσίνης στο αίμα κατά τη διάρκεια της νηπιακής ηλικίας έχει σχετιστεί με διαταραγμένη νευροαναπτυξιακή έκβαση. Κατά τη διάρκεια χορήγησης του Kuvan, απαιτείται ενεργή διαχείριση

της διαιτητικής πρόσληψης της φαινυλαλανίνης και της συνολικής πρόσληψης πρωτεϊνών για τη διασφάλιση επαρκούς ελέγχου των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα και διατροφικής ισορροπίας.

#### Διαταραχές της υγείας

Συνιστάται η διαβούλευση με ιατρό κατά τη διάρκεια ασθένειας, καθώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης ενδέχεται να αυξηθούν.

#### Σπασμωδικές διαταραχές

Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Kuvan σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεβοντόπα. Κατά τη συγχορήγηση λεβαντόπας και σαπροπερίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης, παρατηρήθηκαν περιστατικά σπασμών και παροξυσμού σπασμών, αυξημένη αψιθυμία και ευερεθιστότητα (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Διακοπή της θεραπείας

Υποτροπή, οριζόμενη ως αύξηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα άνω των προθεραπευτικών επιπέδων, ενδέχεται να προκύψει ακολούθως της διακοπής της θεραπείας.

#### Περιεχόμενο καλίου

##### *Kuvan 100 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα*

Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,3 mmol (12,6 mg) καλίου ανά φακελίσκο. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου καλίου.

##### *Kuvan 500 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα*

Το φάρμακο αυτό περιέχει 1,6 mmol (62,7 mg) καλίου ανά φακελίσκο. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου καλίου.

#### **4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της αναγωγής του διϋδροφυλλικού οξέος (π.χ. μεθοτρεξάτη, τριμεθοπρίμη), αυτού του είδους τα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να παρέμβουν στο μεταβολισμό της τετραϋδροβιοπτερίνης. Συνιστάται προσοχή κατά τη χρήση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων κατά τη λήψη του Kuvan.

Η τετραϋδροβιοπτερίνη αποτελεί συμπαράγοντα για τη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου. Συνιστάται προσοχή κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης του Kuvan με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν αγγειοδιαστολή, περιλαμβανομένων των τοπικά χορηγούμενων, παρεμβαίνοντας στο μεταβολισμό ή τη δράση του μονοξειδίου του αζώτου περιλαμβανομένων τυπικών δοτών μονοξειδίου του αζώτου (π.χ. γλυκερίνη τρινιτρική, ισοορβίτης δινιτρικός, νιτροπρωσσικό νάτριο, μολσιδομίνη), αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5, και μινοξιδίλη.

Εφιστάται η προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Kuvan σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεβοντόπα. Κατά τη συγχορήγηση λεβαντόπας και σαπροπερίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης, παρατηρήθηκαν περιστατικά σπασμών και παροξυσμού σπασμών, αυξημένη αψιθυμία και ευερεθιστότητα.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση Kuvan σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Διαθέσιμα δεδομένα σχετιζόμενου με τη νόσο κινδύνου για τη μητέρα και το έμβρυο από την *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study* (Συνεργατική μελέτη φαινυλκετονουρίας της μητέρας) σε έναν περιορισμένο αριθμό κυήσεων και γεννήσεων ζώντων (μεταξύ 300-1.000) σε πάσχουσες από φαινυλκετονουρία (PKU) γυναίκες κατέδειξαν ότι μη ελεγχόμενα επίπεδα φαινυλαλαλίνης άνω των 600  $\mu\text{mol/l}$  σχετίζονται με πολύ υψηλή επίπτωση νευρολογικών, καρδιακών και αυξητικών ανωμαλιών και δυσμορφίας του προσώπου.

Τα επίπεδα φαινυλαλαλίνης στο αίμα της μητέρας πρέπει ως εκ τούτου να ελέγχονται αυστηρά πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν τα επίπεδα φαινυλαλαλίνης της μητέρας δεν ελέγχονται αυστηρά πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αυτό μπορεί να είναι επιβλαβές για την μητέρα και το έμβρυο. Ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης φαινυλαλαλίνης υπό ιατρική επίβλεψη, πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνιστά θεραπεία πρώτης επιλογής, για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Η χορήγηση του Kuvan θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο εάν η αυστηρή διαιτητική αντιμετώπιση δεν μειώνει επαρκώς τα επίπεδα της φαινυλαλαλίνης στο αίμα. Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται σε έγκυες γυναίκες.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σαπροπερίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Το Kuvan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

### Γονιμότητα

Σε προκλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της σαπροπερίνης στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Kuvan δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Κατά προσέγγιση ποσοστό 35 % από 579 ασθενείς ηλικίας 4 ετών και άνω που έλαβαν θεραπεία με διϋδροχλωρική σαπροπερίνη (5 έως 20 mg/kg/ημέρα) σε κλινικές δοκιμές για το Kuvan εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η κεφαλαλγία και η ρινόρροια.

Σε μια περαιτέρω κλινική δοκιμή, περίπου 30% των 27 παιδιών ηλικίας κάτω των 4 ετών τα οποία έλαβαν θεραπεία με διϋδροχλωρική σαπροπερίνη (10 ή 20 mg/kg/ημέρα) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι «μειωμένα επίπεδα αμινοξέων» (υποφαινυλαλανιναιμία), έμετος και ρινίτιδα.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στις κλινικές δοκιμές και με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά για το Kuvan, έχουν προσδιοριστεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων) και εξάνθημα

#### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: Υποφαινωλαλανιναιμία

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

#### Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ συχνές: Ρινόρροια

Συχνές: Φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ρινική συμφόρηση, βήχας

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία

Μη γνωστές: Γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά ήταν ουσιαστικά παρόμοια με εκείνα στους ενήλικες.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Έχουν αναφερθεί κεφαλαλγία και ζάλη μετά από χορήγηση διϋδροχλωρικής σαπροπερίνης υψηλότερης της συνιστώμενης μέγιστης δόσης των 20 mg/kg/ημέρα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να εστιάζεται στα συμπτώματα. Μια βράχυνση του διαστήματος του QT (-8,32 msec) παρατηρήθηκε σε μια μελέτη με εφάπαξ υπερ-θεραπευτική δόση 100 mg/kg (5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση). Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη στη διαχείριση ασθενών που έχουν προϋπάρχον βραχυμένο διάστημα QT (π.χ. ασθενείς με οικογενειακό σύνδρομο βραχέος QT).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, διάφορα φαρμακευτικά προϊόντα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX07.

## Μηχανισμός δράσης

Η υπερφαινυλαλανιναιμία (HPA) διαγιγνώσκεται ως μη φυσιολογική αύξηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα και συνήθως προκαλείται από αυτοσωματικές υπολειπόμενες μεταλλάξεις στα γονίδια κωδικοποίησης για το ένζυμο της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης (στην περίπτωση της φαινυλκετονουρίας, PKU) ή για τα ένζυμα που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση ή την αναγέννηση της 6R-τετραϋδροβιοπτερίνης (6R-BH<sub>4</sub>) (στην περίπτωση της ανεπάρκειας της τετραϋδροβιοπτερίνης). Η ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης συνιστά ένα σύνολο διαταραχών που προκύπτουν από μεταλλάξεις ή διαγραφές στα γονίδια κωδικοποίησης για ένα από τα πέντε ένζυμα που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση ή την ανακύκλωση της τετραϋδροβιοπτερίνης. Και στις δύο περιπτώσεις, η φαινυλαλανίνη αδυνατεί να μετατραπεί αποτελεσματικά στο αμινοξύ τυροσίνη, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα.

Η σαπροπτερίνη είναι μία συνθετική εκδοχή της φυσικά προερχόμενης 6R-BH<sub>4</sub>, η οποία συνιστά συμπαράγοντα των υδροξυλασών της φαινυλαλανίνης, της τυροσίνης και της τρυπτοφάνης.

Το σκεπτικό για τη χορήγηση του Kuvan σε ασθενείς με BH<sub>4</sub>-ανταποκρινόμενη φαινυλκετονουρία είναι η ενίσχυση της δράσης της ελαττωματικής υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης έτσι ώστε να αυξηθεί ή να αποκατασταθεί ο οξειδωτικός μεταβολισμός της φαινυλαλανίνης επαρκώς, ώστε να μειωθούν ή να διατηρηθούν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα, να προληφθεί ή να μειωθεί η περαιτέρω συσσώρευση της φαινυλαλανίνης και να αυξηθεί η ανοχή στη διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης. Το σκεπτικό για τη χορήγηση του Kuvan σε ασθενείς με ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης είναι η αντικατάσταση των ανεπαρκών επιπέδων της τετραϋδροβιοπτερίνης, μέσω της αποκατάστασης της δράσης της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης.

## Κλινική αποτελεσματικότητα

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης Φάσης III για το Kuvan συμπεριλάμβανε 2 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με φαινυλκετονουρία. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του Kuvan στη μείωση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα και στην αύξηση της ανοχής στη διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης.

Σε 88 άτομα με ανεπαρκή έλεγχο φαινυλκετονουρίας που είχαν αυξημένα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα κατά τον έλεγχο καταλληλότητας, η διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη χορηγούμενη σε δόση των 10 mg/kg/ημέρα μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα κατά την περίοδο αναφοράς ήταν παρόμοια για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με Kuvan και την ομάδα εικονικού φαρμάκου, με μέσα  $\pm$  SD (τυπική απόκλιση) επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα κατά την περίοδο αναφοράς  $843 \pm 300$   $\mu\text{mol/l}$  και  $888 \pm 323$   $\mu\text{mol/l}$ , αντιστοίχως. Η μέση  $\pm$  SD μείωση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα από την περίοδο αναφοράς έως το πέρας της περιόδου 6 εβδομάδων της μελέτης ήταν  $236 \pm 257$   $\mu\text{mol/l}$  για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με σαπροπτερίνη (n=41), σε σύγκριση με αύξηση της τάξης των  $2,9 \pm 240$   $\mu\text{mol/l}$  για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n=47) ( $p < 0,001$ ). Για τους ασθενείς με επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα  $\geq 600$   $\mu\text{mol/l}$  κατά την περίοδο αναφοράς, ποσοστό 41,9% (13/31) αυτών που έλαβαν θεραπεία με σαπροπτερίνη και 13,2% (5/38) αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο παρουσίασαν επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα  $< 600$   $\mu\text{mol/l}$  κατά την ολοκλήρωση της περιόδου της μελέτης διάρκειας 6 εβδομάδων ( $p=0,012$ ).

Σε μία ξεχωριστή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 10 εβδομάδων, 45 ασθενείς με φαινυλκετονουρία και επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα που ελέγχονταν μέσω σταθερής δίαιτας με περιορισμένη πρόσληψη φαινυλαλανίνης (φαινυλαλανίνη στο αίμα  $\leq 480$   $\mu\text{mol/l}$  κατά την ένταξη στη μελέτη) τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 3:1 σε θεραπεία με διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα (n=33) ή εικονικό φάρμακο (n=12). Μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας με διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα, τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα μειώθηκαν σημαντικά. Η μέση  $\pm$  SD μείωση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα, από την περίοδο αναφοράς, στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών ήταν  $149 \pm 134$   $\mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). Μετά από 3 εβδομάδες, τα άτομα τόσο στην ομάδα θεραπείας με σαπροπτερίνη όσο και στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο συνέχισαν τη δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης και η διαιτητική

πρόσληψη φαινυλαλανίνης αυξήθηκε ή μειώθηκε με τη χρήση τυποποιημένων συμπληρωμάτων φαινυλαλανίνης, με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων της φαινυλαλανίνης στο αίμα στα  $< 360 \mu\text{mol/l}$ . Υπήρξε σημαντική διαφορά στην ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη στην ομάδα θεραπείας με διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η μέση  $\pm$  SD αύξηση στην ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη ήταν  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/ημέρα}$  για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη  $20 \text{ mg/kg/ημέρα}$ , σε σύγκριση με  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/ημέρα}$  για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $p=0,006$ ). Για την ομάδα θεραπείας με σαπροπτερίνη, η μέση  $\pm$  SD συνολική ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη ήταν  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/ημέρα}$  κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη  $20 \text{ mg/kg/ημέρα}$ , σε σύγκριση με  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/ημέρα}$  πριν από τη θεραπεία.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική πληθυσμού του Kuvan σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας  $< 7$  ετών μελετήθηκαν σε δύο ανοικτές επισήμανσης μελέτες.

Η πρώτη μελέτη ήταν μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη σε παιδιά ηλικίας  $< 4$  ετών με επιβεβαιωμένη διάγνωση φαινυλκετονουρίας (PKU). 56 παιδιατρικοί ασθενείς με φαινυλκετονουρία (PKU) ηλικίας  $< 4$  ετών τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε  $10 \text{ mg/kg/ημέρα}$  Kuvan σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης ( $n=27$ ), είτε μόνο δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης ( $n=29$ ) για μια περίοδο 26 εβδομάδων της μελέτης.

Η πρόθεση ήταν όλοι οι ασθενείς να διατηρούν επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα εντός ενός εύρους  $120-360 \mu\text{mol/l}$  (καθοριζόμενο ως  $\geq 120$  έως  $< 360 \mu\text{mol/l}$ ) μέσω παρακολουθούμενης διαιτητικής πρόσληψης κατά τη διάρκεια της περιόδου 26 εβδομάδων της μελέτης. Εάν μετά από περίπου 4 εβδομάδες, η ανοχή στη φαινυλαλανίνη ενός ασθενούς δεν είχε αυξηθεί κατά  $> 20\%$  έναντι της περιόδου αναφοράς, η δόση του Kuvan αυξήθηκε σε ένα και μόνο βήμα στα  $20 \text{ mg/kg/ημέρα}$ .

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης κατέδειξαν ότι ημερήσια δοσολογία με  $10$  ή  $20 \text{ mg/kg/ημέρα}$  Kuvan σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη σε σύγκριση με τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης της φαινυλαλανίνης μόνο, ενώ διατηρήθηκαν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα εντός του εύρους-στόχου ( $\geq 120$  έως  $< 360 \mu\text{mol/l}$ ). Η προσαρμοσμένη μέση ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη στην ομάδα του Kuvan σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμένη φαινυλαλανίνη ήταν  $80,6 \text{ mg/kg/ημέρα}$  και ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ( $p < 0,001$ ) από την προσαρμοσμένη μέση ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη στην ομάδα θεραπείας διαιτητικής πρόσληψης της φαινυλαλανίνης μόνο ( $50,1 \text{ mg/kg/ημέρα}$ ). Στην περίοδο επέκτασης της κλινικής δοκιμής, οι ασθενείς διατήρησαν την ανοχή στην προσληφθείσα μέσω διατροφής φαινυλαλανίνη κατά τη θεραπεία με Kuvan σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμό της φαινυλαλανίνης, επιδεικνύοντας παρατεταμένο όφελος σε διάστημα 3,5 ετών.

Η δεύτερη μελέτη ήταν μια πολυκεντρική, μη ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη που σχεδιάστηκε προκειμένου να αξιολογηθούν η ασφάλεια και η επίδραση στη διατήρηση της νευρογνωστικής λειτουργίας του Kuvan  $20 \text{ mg/kg/ημέρα}$  σε συνδυασμό με δίαιτα με περιορισμένη φαινυλαλανίνη σε παιδιά με PKU ηλικίας κάτω των 7 ετών κατά την ένταξη στη μελέτη. Στο Μέρος 1 της μελέτης (4 εβδομάδες) αξιολογήθηκε η ανταπόκριση των ασθενών στο Kuvan. Στο Μέρος 2 της μελέτης (παρακολούθηση έως και 7 έτη) αξιολογήθηκε η νευρογνωστική λειτουργία με κατάλληλα από ηλικιακή άποψη μέτρα και παρακολούθηθηκε η μακροπρόθεσμη ασφάλεια σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο Kuvan. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα νευρογνωστική δυσλειτουργία ( $IQ < 80$ ) αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Ενενήντα τρεις ασθενείς εγγράφηκαν στο Μέρος 1 και 65 ασθενείς εγγράφηκαν στο Μέρος 2, εκ των οποίων 49 (75%) ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη, ενώ 27 (42%) ασθενείς παραχώρησαν δεδομένα για την Πλήρη Κλίμακα Νοημοσύνης (FSIQ) στο έτος 7.

Οι μέσοι δείκτες διατροφικού ελέγχου διατηρήθηκαν μεταξύ 133  $\mu\text{mol/L}$  και 375  $\mu\text{mol/L}$  φαινυλαλανίνης αίματος για όλες τις ηλικιακές ομάδες σε όλα τα χρονικά σημεία. Κατά την αρχική αξιολόγηση, ο μέσος όρος βαθμολογίας στην κλίμακα Bayley-III [102, SD (τυπική απόκλιση)=9,1, n=27], στην κλίμακα WPPSI-III (101, SD=11, n=34) και στην κλίμακα WISC-IV (113, SD=9,8, n=4) ήταν εντός του μέσου εύρους για τον κανονικό πληθυσμό.

Μεταξύ 62 ασθενών που ολοκλήρωσαν τουλάχιστον δύο αξιολογήσεις της FSIQ, το κατώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% της μέσης μεταβολής σε διάστημα 2 ετών κατά μέσο όρο ήταν -1,6 βαθμοί, εντός της κλινικά αναμενόμενης απόκλισης των  $\pm 5$  βαθμών. Δεν παρατηρήθηκαν πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μακροχρόνια χρήση του Kuvan για μια μέση διάρκεια 6,5 ετών σε παιδιά ηλικίας κάτω των 7 ετών κατά την είσοδο στη μελέτη. Περιορισμένες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 4 ετών με έλλειψη τετραϋδροβιοπτερίνης με χρήση διαφορετικής μορφής της ίδιας δραστικής ουσίας (σαπροπτερίνη) ή ενός μη εγγεγραμμένου παρασκευάσματος τετραϋδροβιοπτερίνης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η σαπροπτερίνη απορροφάται ακολούθως της από του στόματος χορήγησης διαλυμένου δισκίου και η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα ( $C_{\text{max}}$ ) επιτυγχάνεται 3 έως 4 ώρες μετά από τη λήψη της δόσης σε κατάσταση νηστείας. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της σαπροπτερίνης επηρεάζεται από την τροφή. Η απορρόφηση της σαπροπτερίνης είναι μεγαλύτερη μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά και θερμίδες, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας, με αποτέλεσμα, κατά μέσο όρο, 40-85% υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα να επιτυγχάνονται 4 έως 5 ώρες μετά από τη χορήγηση.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ή βιοδιαθεσιμότητα σε ανθρώπους μετά την από του στόματος χορήγηση δεν είναι γνωστή.

### Κατανομή

Σε μη κλινικές μελέτες, η σαπροπτερίνη κατανεμήθηκε πρωτίστως στους νεφρούς, τα επινεφρίδια και το ήπαρ, ως αξιολογήθηκε μέσω των επιπέδων των συνολικών και μειωμένων συγκεντρώσεων βιοπτερίνης. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοσημασμένης σαπροπτερίνης σε επίμυες, προσδιορίστηκε κατανομή ραδιενέργειας στα έμβρυα. Ακολούθως της χορήγησης του φαρμάκου δια της ενδοφλέβιας οδού, απεδείχθη απέκκριση της συνολικής βιοπτερίνης στο γάλα θηλαζουσών επιμύων. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη συνολική συγκέντρωση της βιοπτερίνης είτε στα έμβρυα είτε στο γάλα, σε επίμυες, μετά την από του στόματος χορήγηση 10 mg/kg διϋδροχλωρικής σαπροπτερίνης.

### Βιομετασχηματισμός

Η διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη μεταβολίζεται πρωτίστως στο ήπαρ σε διϋδροβιοπτερίνη και βιοπτερίνη. Δεδομένου ότι η διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη συνιστά συνθετική μορφή της φυσικά προερχόμενης 6R-BH4, ευλόγως αναμένεται να ακολουθεί τον ίδιο μεταβολισμό, περιλαμβανομένης της αναγέννησης της 6R-BH4.

### Αποβολή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε επίμυες, η διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα. Μετά την από του στόματος χορήγηση, αποβάλλεται κυρίως μέσω των κοπράνων ενώ μικρό ποσοστό απεκκρίνεται στα ούρα.

### Φαρμακοκινητική πληθυσμού

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της σαπροπερίνης η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικίας 49 ετών κατέδειξε ότι το σωματικό βάρος είναι η μόνη συµμεταβλητή η οποία επηρεάζει την κάθαρση ή τον όγκο κατανοµής.

### Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

#### Μελέτες *in vitro*

*In vitro*, η σαπροπερίνη δεν ανέστειλε τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4/5, δεν επήγαγε τα CYP1A2, 2B6 ή 3A4/5.

Με βάση μια μελέτη *in vitro*, υπάρχει πιθανότητα η διϋδροχλωρική σαπροπερίνη να αναστέλλει την p-γλυκοπρωτεΐνη (P-gr) και την πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP) στο έντερο στις θεραπευτικές δόσεις. Η συγκέντρωση Kuvan στο έντερο που επαρκεί για την αναστολή της BCRP είναι μεγαλύτερη από αυτήν που επαρκεί για την αναστολή της P-gr, καθώς η ανασταλτική του ισχύς στο έντερο για την BCRP (IC<sub>50</sub>=267 µM) είναι χαμηλότερη από αυτήν για την P-gr (IC<sub>50</sub>=158 µM).

#### Μελέτες *in vivo*

Σε υγιείς συµμετέχοντες, η χορήγηση µίας δόσης Kuvan στη µέγιστη θεραπευτική δόση των 20 mg/kg δεν είχε καµία επίδραση στη φαρµακοκινητική µίας συγχωρηγούµενης δόσης διγοξίνης (υπόστρωμα για την P-gr). Με βάση τα αποτελέσµατα των µελετών *in vitro* και *in vivo*, η συγχωρήγηση Kuvan δεν είναι πιθανό να αυξήσει τη συστηµική έκθεση σε φάρµακα που είναι υποστρώµατα για την BCRP.

### **5.3 Προκλινικά δεδοµένα για την ασφάλεια**

Τα µη κλινικά δεδοµένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο µε βάση τις συµβατικές µελέτες φαρµακολογικής ασφάλειας (κεντρικό νευρικό σύστηµα, αναπνευστικό σύστηµα, καρδιαγγειακό σύστηµα, ουροποιογεννητικό σύστηµα) και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Αυξηµένη συχνότητα εμφάνισης τροποποιηµένης νεφρικής µικροσκοπικής µορφολογίας (σωληναριακή βασεοφιλία) παρατηρήθηκε σε επίµυες µετά από χρόνια από του στόµατος χορήγηση διϋδροχλωρικής σαπροπερίνης σε εκθέσεις σε ίση ή ελαφρώς υψηλότερη της µέγιστης συνιστώµενης δόσης στον άνθρωπο.

Η σαπροπερίνη βρέθηκε ότι είναι ήπια µεταλλαξιόγonos στα βακτηριακά κύτταρα και µια αύξηση στις χρωµοσωµικές ανωµαλίες ανιχνεύθηκε στα κύτταρα του πνεύµονα και των ωοθηκών κινέζικων κρικητών. Εντούτοις, η σαπροπερίνη δεν έχει αποδειχθεί να είναι γονοτοξική σε *in vitro* δοκιµή µε ανθρώπινα λεµφοκύτταρα καθώς και σε *in vivo* δοκιµές µικροπυρήνων σε ποντίκια.

Δεν παρατηρήθηκε ογκογενετική δραστηριότητα σε µια µελέτη καρκινογένεσης σε επίµυες, ακολούθως της από του στόµατος χορήγησης δόσεων έως και 250 mg/kg/ηµέρα (12,5 έως 50 φορές του εύρους της θεραπευτικής δόσης στον άνθρωπο).

Έμετος παρατηρήθηκε τόσο στις µελέτες φαρµακολογικής ασφάλειας όσο και στις µελέτες τοξικότητας επαναλαµβανόµενων δόσεων. Ο έμετος θεωρείται ότι σχετίζεται µε το pH του διαλύµατος που περιέχει τη σαπροπερίνη.

Δεν βρέθηκε εμφανής απόδειξη τερατογόνου δράσης σε επίµυες και κουνέλια σε δόσεις περίπου 3 και 10 φορές της µέγιστης συνιστώµενης δόσης στον άνθρωπο, βάσει της επιφάνειας σώµατος.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη (E421)  
Κιτρικό κάλιο (E332)  
Σουκραλόζη (E955)  
Ασκορβικό οξύ (E300)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Στρωματοποιημένος φακελίσκος από τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο, αλουμίνιο, πολυαιθυλένιο, με θερμοκόλληση σε τέσσερις πλευρές. Στη γωνία του φακελίσκου υπάρχει εσωτερική εγκοπή για την απόσχιση ώστε να διευκολύνεται το άνοιγμα του φακελίσκου.

Κάθε κουτί περιέχει 30 φακελίσκους.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

#### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### Χειρισμός

Μετά τη διάλυση της κόνεως Kuvan για πόσιμο διάλυμα σε νερό, το διάλυμα έχει διαυγή, άχρωμη έως κίτρινη εμφάνιση. Για τις οδηγίες χρήσης, βλ. παράγραφο 4.2.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ιρλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2 Δεκεμβρίου 2008

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 2 Δεκεμβρίου 2013

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

MM/EEEE

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ιρλανδία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Kuvan 100 mg διαλυτά δισκία  
Sapropterin dihydrochloride

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε διαλυτό δισκίο περιέχει 100 mg sapropterin dihydrochloride (ισοδύναμα με 77 mg sapropterin).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 διαλυτά δισκία  
120 διαλυτά δισκία  
240 διαλυτά δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση, μετά από διάλυση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κάθε φιάλη του Kuvan περιέχει ένα μικρό πλαστικό σωληνάριο με αποξηραντικό (γέλη πυριτίου). Μην καταπίνετε το σωληνάριο ή το περιεχόμενο.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C  
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Kuvan

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Kuvan 100 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα  
Kuvan 500 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα  
Sapropterin dihydrochloride

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φακελίσκος περιέχει 100 mg sapropterin dihydrochloride (ισοδύναμα με 77 mg sapropterin).  
Κάθε φακελίσκος περιέχει 500 mg sapropterin dihydrochloride (ισοδύναμα με 384 mg sapropterin).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Το φάρμακο αυτό περιέχει κιτρικό κάλιο (E332). Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 φακελίσκοι

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Να διαλύεται πριν από τη χρήση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Φακελίσκοι μίας χρήσης.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Kuvan 100 mg  
Kuvan 500 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ 100 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Kuvan 100 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα  
Saproterin dihydrochloride

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ 500 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Kuvan 500 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα  
Saproterin dihydrochloride

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**

### **Kuvan 100 mg διαλυτά δισκία**

Διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη (Sapropterin dihydrochloride)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Kuvan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Kuvan
3. Πώς να πάρετε το Kuvan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kuvan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Kuvan και ποια είναι η χρήση του**

Το Kuvan περιέχει τη δραστική ουσία σαπροπτερίνη η οποία είναι ένα συνθετικό αντίγραφο μίας ουσίας του ίδιου του οργανισμού, η οποία καλείται τετραϋδροβιοπτερίνη (BH4). Η τετραϋδροβιοπτερίνη απαιτείται από τον οργανισμό για τη χρήση ενός αμινοξέος, το οποίο καλείται φαινυλαλανίνη, για τη δημιουργία ενός άλλου αμινοξέος, το οποίο καλείται τυροσίνη.

Το Kuvan χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερφαινυλαλανιναιμίας (HPA) ή της φαινυλκετονουρίας (PKU) σε ασθενείς όλων των ηλικιών. Η HPA και η PKU οφείλονται σε μη φυσιολογικά υψηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα που μπορεί να είναι βλαβερά. Το Kuvan μειώνει αυτά τα επίπεδα σε ορισμένους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην τετραϋδροβιοπτερίνη και μπορεί να βοηθήσει την αύξηση της ποσότητας της φαινυλαλανίνης που μπορεί να περιέχεται στη διαίτα.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία μιας κληρονομικής ασθένειας, η οποία καλείται ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4) σε ασθενείς όλων των ηλικιών, κατά την οποία ο οργανισμός δεν μπορεί να παράγει αρκετή τετραϋδροβιοπτερίνη. Εξαιτίας των πολύ χαμηλών επιπέδων της BH4, η φαινυλαλανίνη δεν χρησιμοποιείται κατάλληλα και τα επίπεδά της αυξάνουν με επακόλουθο επιβλαβή αποτελέσματα. Αντικαθιστώντας τη BH4 που δεν μπορεί να παράγει ο οργανισμός, το Kuvan μειώνει τα επιβλαβή αποτελέσματα της περίσσειας της φαινυλαλανίνης στο αίμα και αυξάνει τη διαιτητική ανοχή στη φαινυλαλανίνη.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Kuvan**

##### **Μην πάρετε το Kuvan**

Σε περίπτωση αλλεργίας στη σαπροπτερίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Kuvan, ιδιαίτερα:

- εάν είστε ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερος
- εάν έχετε πρόβλημα με τα νεφρά ή το συκώτι σας
- εάν είστε άρρωστος. Συνιστάται ιατρική συμβουλή κατά τη διάρκεια της ασθένειας διότι μπορεί να αυξηθούν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα
- εάν έχετε προδιάθεση σε μυϊκούς σπασμούς

Όταν ακολουθείτε θεραπευτική αγωγή με Kuvan, ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας για να επαληθεύσει την ποσότητα της φαινυλαλανίνης και τυροσίνης που περιέχει και ενδέχεται να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση του Kuvan ή τη διαίτά σας, εάν είναι απαραίτητο.

Πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία σας με δίαιτα όπως σας συνέστησε ο γιατρός σας. Μην αλλάξετε τη διαίτά σας χωρίς να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας. Ακόμη και αν παίρνετε Kuvan, εάν τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας δεν ελέγχονται ικανοποιητικά, μπορεί να αναπτύξετε σοβαρά νευρολογικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να συνεχίσει να παρακολουθεί τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Kuvan, **για να διασφαλίσει ότι τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας δεν είναι ούτε πολύ υψηλά ούτε πολύ χαμηλά.**

### **Άλλα φάρμακα και Kuvan**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε:

- λεβαντόπα (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson)
- φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου (π.χ. μεθοτρεξάτη)
- φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (π.χ. τριμεθοπρίμη)
- φάρμακα που προκαλούν διαστολή των αιμοφόρων αγγείων, (π.χ. γλυκερίνη τρινιτρική, ισοσορβίτης δινιτρικός, νιτροπρωσσικό νάτριο, μολσιδομίνη, μινοξιδίλη).

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είσθε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είσθε έγκυος ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει αναφορικά με το πώς να ελέγξετε επαρκώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης. Εάν αυτά δεν ελέγχονται αυστηρά πριν ή και όταν μείνετε έγκυος, αυτό θα μπορούσε να είναι επιβλαβές για εσάς και το μωρό σας. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης φαινυλαλανίνης, πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν η αυστηρή δίαιτα δεν μειώνει επαρκώς την ποσότητα της φαινυλαλανίνης στο αίμα σας, ο γιατρός σας θα εξετάσει το εάν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο αν θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Kuvan δεν αναμένεται να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

### **Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Kuvan**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Kuvan**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

### **Δοσολογία για φαινυλκετονουρία**

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Kuvan σε ασθενείς με φαινυλκετονουρία είναι 10 mg για κάθε kg (κιλό) σωματικού βάρους. Λάβετε το Kuvan ως μία εφάπαξ ημερήσια δόση μαζί με ένα γεύμα για να αυξήσετε την απορρόφηση και, την ίδια ώρα κάθε μέρα, κατά προτίμηση το πρωί. Ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση σας, συνήθως μεταξύ των 5 και 20 mg για κάθε kg (κιλό) σωματικού βάρους ανά ημέρα, αναλόγως της κατάστασής σας.

### **Δοσολογία για ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4)**

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Kuvan σε ασθενείς με ανεπάρκεια της BH4 είναι 2 έως 5 mg για κάθε kg (κιλό) σωματικού βάρους. Λάβετε το Kuvan μαζί με ένα γεύμα για να αυξήσετε την απορρόφηση. Διαιρέστε τη συνολική ημερήσια δόση σε 2 ή 3 δόσεις, λαμβανόμενες στη διάρκεια της ημέρας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση σας έως και 20 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους ανά ημέρα, αναλόγως της κατάστασής σας.

Ο παρακάτω πίνακας είναι ένα παράδειγμα για το πώς πρέπει να υπολογίζεται η κατάλληλη δόση

| Σωματικό βάρος (kg) | Αριθμός δισκίων των 100 mg<br>(δόση 10 mg/kg) | Αριθμός δισκίων των 100 mg<br>(δόση 20 mg/kg) |
|---------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 10                  | 1                                             | 2                                             |
| 20                  | 2                                             | 4                                             |
| 30                  | 3                                             | 6                                             |
| 40                  | 4                                             | 8                                             |
| 50                  | 5                                             | 10                                            |

### **Τρόπος χορήγησης**

Για ασθενείς με PKU, η συνολική ημερήσια δόση λαμβάνεται μία φορά την ημέρα την ίδια ώρα κάθε ημέρα, κατά προτίμηση το πρωί.

Για τους ασθενείς με ανεπάρκεια της BH4, η συνολική ημερήσια δόση διαιρείται σε 2 ή 3 δόσεις στη διάρκεια της ημέρας.

### Χρήση σε όλους τους ασθενείς

Τοποθετήστε το συνταγογραφούμενο αριθμό δισκίων σε ένα ποτήρι ή φλυτζάνι με νερό όπως περιγράφεται με ακρίβεια παρακάτω και αναδεύστε μέχρι να διαλυθεί.

Μπορεί να χρειαστούν μερικά λεπτά για να διαλυθούν τα δισκία. Για να διαλύσετε τα δισκία γρηγορότερα, μπορείτε να τα συνθλίψετε. Μικρά σωματίδια ενδέχεται να είναι ορατά στο διάλυμα, ωστόσο δεν θα επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Πιείτε το διαλυμένο παρασκεύασμα του Kuvan μαζί με ένα γεύμα εντός 15 έως 20 λεπτών από την παρασκευή του.

Μην καταπιείτε το αποξηραντικό καψάκιο που περιέχεται στη φιάλη.

### Χρήση σε ασθενείς άνω των 20 kg σωματικού βάρους

Τοποθετήστε τα δισκία σε ένα ποτήρι ή φλυτζάνι (120 έως 240 ml) νερού και αναδεύετε μέχρι να διαλυθούν.

### Χρήση σε παιδιά έως 20 kg σωματικού βάρους

Η δόση βασίζεται στο σωματικό βάρος. Αυτό θα αλλάζει καθώς αναπτύσσεται το παιδί σας. Ο γιατρός σας θα σας πει:

- τον αριθμό των δισκίων του Kuvan που απαιτούνται για μία δόση
- την ποσότητα νερού που απαιτείται για την ανάμειξη μίας δόσης του Kuvan
- την ποσότητα διαλύματος που θα χρειαστεί να δώσετε στο παιδί σας για τη συνταγογραφούμενη δόση

Το παιδί σας θα πρέπει να πει το διάλυμα μαζί με ένα γεύμα.

Δώστε στο παιδί σας τη συνταγογραφούμενη ποσότητα διαλύματος εντός 15 έως 20 λεπτών μετά τη διάλυση. Εάν δεν μπορείτε να δώσετε στο παιδί σας τη δόση εντός 15 έως 20 λεπτών μετά τη διάλυση των δισκίων, θα χρειαστεί να παρασκευάσετε νέο διάλυμα, καθώς το αχρησιμοποίητο διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν παρέλθουν 20 λεπτά.

*Προμήθειες που απαιτούνται για την παρασκευή και χορήγηση της δόσης Kuvan του παιδιού σας*

- Ο αριθμός των δισκίων Kuvan που απαιτούνται για μία δόση
- Ένα κύπελλο φαρμάκου με σημάνσεις διαβάθμισης στα 20, 40, 60 και 80 ml
- Ένα ποτήρι ή φλυτζάνι
- Μικρό κουτάλι ή καθαρό σκεύος για ανάδευση
- Σύριγγα για χορήγηση από στόματος (διαβαθμισμένη σε διαιρέσεις του 1 ml) (σύριγγα 10 ml για τη χορήγηση όγκων  $\leq 10$  ml ή σύριγγα 20 ml για τη χορήγηση όγκων  $> 10$  ml)

Ζητήστε από τον γιατρό σας το κύπελλο φαρμάκου για τη διάλυση των δισκίων και τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος των 10 ml ή των 20 ml εάν δεν έχετε αυτές τις προμήθειες.

*Βήματα για την προετοιμασία και τη λήψη της δόσης:*

- Τοποθετήστε το συνταγογραφούμενο αριθμό δισκίων στο κύπελλο φαρμάκου. Ρίξτε την ποσότητα νερού μέσα στο κύπελλο φαρμάκου, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας (π.χ. ο γιατρός σας σάς είπε να χρησιμοποιήσετε 20 ml για τη διάλυση ενός δισκίου Kuvan). Ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι η ποσότητα υγρού ευθυγραμμίζεται με την ποσότητα που σας είπε ο γιατρός σας. Αναδεύστε με το μικρό κουτάλι ή το καθαρό σκεύος μέχρι να διαλυθούν τα δισκία.
- Εάν ο γιατρός σας σάς είπε να χορηγήσετε μόνο ένα μέρος του διαλύματος, κατευθύνετε το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος μέσα στο κύπελλο φαρμάκου. Τραβήξτε αργά προς τα πίσω το έμβολο για να αναρροφήσετε την ποσότητα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
- Μεταφέρετε το διάλυμα ωθώντας το έμβολο αργά μέχρι όλο το διάλυμα στη σύριγγα για χορήγηση από στόματος να μεταφερθεί σε ένα ποτήρι ή φλυτζάνι για χορήγηση (π.χ. εάν ο γιατρός σας σάς είπε να διαλύσετε δύο δισκία Kuvan σε 40 ml νερού και να χορηγήσετε 30 ml στο παιδί σας, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα των 20 ml για χορήγηση από στόματος δύο φορές για να αναρροφήσετε 30 ml (π.χ. 20 ml + 10 ml) διαλύματος και να το μεταφέρετε σε ένα ποτήρι ή φλυτζάνι για χορήγηση). Χρησιμοποιήστε μια σύριγγα για χορήγηση από στόματος των 10 ml για τη χορήγηση όγκων  $\leq 10$  ml ή μια σύριγγα για χορήγηση από στόματος των 20 ml για τη χορήγηση όγκων  $> 10$  ml.
- Εάν το βρέφος σας είναι πολύ μικρό για να πει από ένα ποτήρι ή φλυτζάνι για χορήγηση, μπορείτε να χορηγήσετε το διάλυμα μέσω της σύριγγας για χορήγηση από στόματος. Αναρροφήστε το συνταγογραφούμενο όγκο από το διάλυμα που παρασκευάστηκε στο κύπελλο φαρμάκου και τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος μέσα στο στόμα του βρέφους σας. Κατευθύνετε το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος προς το ένα ή το άλλο μάγουλο. Ωθήστε το έμβολο αργά, μια μικρή ποσότητα κάθε φορά, μέχρι να χορηγηθεί όλο το διάλυμα που βρίσκεται στη σύριγγα για χορήγηση από στόματος.
- Πετάξτε κάθε υπολειπόμενο διάλυμα. Αφαιρέστε το έμβολο από τον κύλινδρο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος. Πλύνετε τα δύο μέρη της σύριγγας για χορήγηση από στόματος και το κύπελλο φαρμάκου με ζεστό νερό και αφήστε τα να στεγνώσουν με τον αέρα. Όταν η σύριγγα για χορήγηση από στόματος στεγνώσει, επανατοποθετήστε το έμβολο μέσα στον κύλινδρο. Φυλάξτε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος και το κύπελλο φαρμάκου για την επόμενη χρήση.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Kuvan από την κανονική**

Αν πάρετε περισσότερο Kuvan από αυτό που σας έχει συνταγογραφηθεί, μπορεί να εμφανίσετε παρενέργειες, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται ο πονοκέφαλος και η ζάλη. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αν πάρετε μεγαλύτερη δόση Kuvan από αυτήν που σας έχει συνταγογραφηθεί.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Kuvan**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Kuvan**

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Kuvan χωρίς να το έχετε πρώτα συζητήσει με τον γιατρό σας καθώς τα επίπεδα της φαινυλαανίνης στο αίμα σας ενδέχεται να αυξηθούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Λίγες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων (όπως εξανθήματα του δέρματος και σοβαρές αντιδράσεις) παρατηρήθηκαν. Η συχνότητά τους δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εάν εμφανίσετε περιοχές με ερυθρότητα, κνησμό, διόγκωση (κνιδώσεις), καταρροή της μύτης, ταχυπαλμία ή αρρυθμία, οίδημα στη γλώσσα και το φάρυγγά σας, φτάρνισμα, συριγμό, σοβαρή δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη, ενδέχεται να παρουσιάζετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο φάρμακο. Εάν παρατηρήσετε αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε αμέσως με τον ιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)  
Πονοκέφαλος και καταρροή της μύτης.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)  
Πονόλαιμος, ρινική συμφόρηση ή βουλωμένη μύτη, βήχας, διάρροια, εμετός, στομαχόπονος, υπερβολικά χαμηλά επίπεδα φαινυλαανίνης στις εξετάσεις αίματος, δυσπεψία και τάση για έμετο (ναυτία) (βλ. παράγραφο 2: «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)  
Γαστρίτιδα (φλεγμονή της εσωτερικής επένδυσης του στομάχου), οισοφαγίτιδα (φλεγμονή της εσωτερικής επένδυσης του οισοφάγου).

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Kuvan**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και το κουτί μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Kuvan**

- Η δραστική ουσία είναι η διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη (sapropterin dihydrochloride). Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg διϋδροχλωρικής σαπροπτερίνης (ισοδύναμο με 77 mg σαπροπτερίνης).
- Τα άλλα συστατικά είναι η μαννιτόλη (E421), το άνυδρο μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο, η κροσποβιδόνη τύπου A, το ασκορβικό οξύ (E300), το στεαρυλικό φουμαρικό νάτριο και η ριβοφλαβίνη (E101).

### **Εμφάνιση του Kuvan και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα Kuvan 100 mg διαλυτά δισκία είναι υπόλευκα έως ανοιχτά κίτρινα με την ένδειξη «177» χαραγμένη στη μία όψη.

Διατίθεται σε φιάλες με πώμα ασφαλείας για παιδιά με 30, 120 ή 240 διαλυτά δισκία. Κάθε φιάλη περιέχει ένα μικρό πλαστικό σωληνάριο με αποξηραντικό (γέλη πυριτίου).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ιρλανδία

### **Παραγωγός**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ιρλανδία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**

### **Kuvan 100 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα**

Διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη (Sapropterin dihydrochloride)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Kuvan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Kuvan
3. Πώς να πάρετε το Kuvan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kuvan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Kuvan και ποια είναι η χρήση του**

Το Kuvan περιέχει τη δραστική ουσία σαπροπτερίνη η οποία είναι ένα συνθετικό αντίγραφο μίας ουσίας του ίδιου του οργανισμού, η οποία καλείται τετραϋδροβιοπτερίνη (BH4). Η τετραϋδροβιοπτερίνη απαιτείται από τον οργανισμό για τη χρήση ενός αμινοξέος, το οποίο καλείται φαινυλαλανίνη, για τη δημιουργία ενός άλλου αμινοξέος, το οποίο καλείται τυροσίνη.

Το Kuvan χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερφαινυλαλανιναιμίας (HPA) ή της φαινυλκετονουρίας (PKU) σε ασθενείς όλων των ηλικιών. Η HPA και η PKU οφείλονται σε μη φυσιολογικά υψηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα που μπορεί να είναι βλαβερά. Το Kuvan μειώνει αυτά τα επίπεδα σε ορισμένους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην τετραϋδροβιοπτερίνη και μπορεί να βοηθήσει την αύξηση της ποσότητας της φαινυλαλανίνης που μπορεί να περιέχεται στη διαίτα.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία μιας κληρονομικής ασθένειας, η οποία καλείται ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4) σε ασθενείς όλων των ηλικιών, κατά την οποία ο οργανισμός δεν μπορεί να παράγει αρκετή τετραϋδροβιοπτερίνη. Εξαιτίας των πολύ χαμηλών επιπέδων της BH4, η φαινυλαλανίνη δεν χρησιμοποιείται κατάλληλα και τα επίπεδά της αυξάνουν με επακόλουθο επιβλαβή αποτελέσματα. Αντικαθιστώντας τη BH4 που δεν μπορεί να παράγει ο οργανισμός, το Kuvan μειώνει τα επιβλαβή αποτελέσματα της περίσσειας της φαινυλαλανίνης στο αίμα και αυξάνει τη διαιτητική ανοχή στη φαινυλαλανίνη.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Kuvan**

##### **Μην πάρετε το Kuvan**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σαπροπτερίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Kuvan, ιδιαίτερα:

- εάν είστε ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερος
- εάν έχετε πρόβλημα με τα νεφρά ή το συκώτι σας
- εάν είστε άρρωστος. Συνιστάται ιατρική συμβουλή κατά τη διάρκεια της ασθένειας διότι μπορεί να αυξηθούν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα
- εάν έχετε προδιάθεση σε μυϊκούς σπασμούς

Όταν ακολουθείτε θεραπευτική αγωγή με Kuvan, ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας για να επαληθεύσει την ποσότητα της φαινυλαλανίνης και τυροσίνης που περιέχει και ενδέχεται να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση του Kuvan ή τη διαίτά σας, εάν είναι απαραίτητο.

Πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία σας με δίαιτα όπως σας συνέστησε ο γιατρός σας. Μην αλλάξετε τη διαίτά σας χωρίς να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας. Ακόμη και αν παίρνετε Kuvan, εάν τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας δεν ελέγχονται ικανοποιητικά, μπορεί να αναπτύξετε σοβαρά νευρολογικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να συνεχίσει να παρακολουθεί τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Kuvan, **για να διασφαλίσει ότι τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας δεν είναι ούτε πολύ υψηλά ούτε πολύ χαμηλά.**

### **Άλλα φάρμακα και Kuvan**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε:

- λεβαντόπα (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson)
- φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου (π.χ. μεθοτρεξάτη)
- φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (π.χ. τριμεθοπρίμη)
- φάρμακα που προκαλούν διαστολή των αιμοφόρων αγγείων, (π.χ. γλυκερίνη τρινιτρική, ισοσορβίτης δινιτρικός, νιτροπρωσσικό νάτριο, μολσιδομίνη, μινοξιδίλη).

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είσθε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είσθε έγκυος ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει αναφορικά με το πώς να ελέγξετε επαρκώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης. Εάν αυτά δεν ελέγχονται αυστηρά πριν ή και όταν μείνετε έγκυος, αυτό θα μπορούσε να είναι επιβλαβές για εσάς και το μωρό σας. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης φαινυλαλανίνης, πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν η αυστηρή δίαιτα δεν μειώνει επαρκώς την ποσότητα της φαινυλαλανίνης στο αίμα σας, ο γιατρός σας θα εξετάσει το εάν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο αν θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Kuvan δεν αναμένεται να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

### **Το Kuvan περιέχει κιτρικό κάλιο (E332)**

Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,3 mmol (12,6 mg) καλίου ανά φακελίσκο. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου καλίου.

## **3. Πώς να πάρετε το Kuvan**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

### **Δοσολογία για φαινυλκετονουρία**

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Kuvan σε ασθενείς με φαινυλκετονουρία είναι 10 mg για κάθε kg (κιλό) σωματικού βάρους. Λάβετε το Kuvan ως μία εφάπαξ ημερήσια δόση μαζί με ένα γεύμα για να αυξήσετε την απορρόφηση και, την ίδια ώρα κάθε μέρα, κατά προτίμηση το πρωί. Ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση σας, συνήθως μεταξύ των 5 και 20 mg για κάθε kg (κιλό) σωματικού βάρους ανά ημέρα, αναλόγως της κατάστασής σας.

### **Δοσολογία για ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4)**

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Kuvan σε ασθενείς με ανεπάρκεια της BH4 είναι 2 έως 5 mg για κάθε kg (κιλό) σωματικού βάρους. Λάβετε το Kuvan μαζί με ένα γεύμα για να αυξήσετε την απορρόφηση. Διαιρέστε τη συνολική ημερήσια δόση σε 2 ή 3 δόσεις, λαμβανόμενες στη διάρκεια της ημέρας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση σας έως και 20 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους ανά ημέρα, αναλόγως της κατάστασής σας.

**Ο παρακάτω πίνακας είναι ένα παράδειγμα για το πώς πρέπει να υπολογίζεται η κατάλληλη δόση**

| Σωματικό βάρος (kg) | Αριθμός φακελίσκων 100 mg<br>(δόση 10 mg/kg) | Αριθμός φακελίσκων 100 mg<br>(δόση 20 mg/kg) |
|---------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 10                  | 1                                            | 2                                            |
| 20                  | 2                                            | 4                                            |
| 30                  | 3                                            | 6                                            |
| 40                  | 4                                            | 8                                            |

### **Τρόπος χορήγησης**

Για ασθενείς με PKU, η συνολική ημερήσια δόση λαμβάνεται μία φορά την ημέρα την ίδια ώρα κάθε ημέρα, κατά προτίμηση το πρωί.

Για τους ασθενείς με ανεπάρκεια της BH4, η συνολική ημερήσια δόση διαιρείται σε 2 ή 3 δόσεις στη διάρκεια της ημέρας.

### **Χρήση σε ασθενείς σωματικού βάρους άνω των 20 kg**

Βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε ποια δόση κόνεως Kuvan σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας. Για μεγαλύτερες δόσεις, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει Kuvan 500 mg κόνεως για πόσιμο διάλυμα. Βεβαιωθείτε εάν πρέπει να χρησιμοποιήσετε μόνο Kuvan 100 mg κόνεως για πόσιμο διάλυμα ή και τα δύο σκευάσματα για να ετοιμάσετε τη δόση σας. Ανοίξτε τον(τους) φακελίσκο(ους) μόνο όταν είστε έτοιμοι να τον(τους) χρησιμοποιήσετε.

### ***Προετοιμασία του(των) φακελίσκου(ων)***

- Ανοίξτε τον(τους) φακελίσκο(ους) της κόνεως Kuvan για πόσιμο διάλυμα διπλώνοντας και σχίζοντας, ή κόβοντας στη διάτρητη γραμμή που βρίσκεται στην πάνω δεξιά γωνία του φακελίσκου.
- Αδειάστε το περιεχόμενο του(των) φακελίσκου(ων) σε 120 ml έως 240 ml νερού. Μετά τη διάλυση της κόνεως Kuvan στο νερό, το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο.

### ***Λήψη του φαρμάκου***

- Πιείτε το διάλυμα εντός 30 λεπτών.

### Χρήση σε παιδιά έως 20 kg σωματικού βάρους

Χρησιμοποιήστε μόνο φακελίσκους των 100 mg για την προετοιμασία του Kuvan για παιδιά έως 20 kg σωματικού βάρους.

Η δόση βασίζεται στο σωματικό βάρος. Αυτό θα αλλάξει καθώς αναπτύσσεται το παιδί σας. Ο γιατρός σας θα σας πει:

- τον αριθμό των φακελίσκων 100 mg του Kuvan που απαιτούνται για μία δόση
- την ποσότητα νερού που απαιτείται για την ανάμειξη μίας δόσης του Kuvan
- την ποσότητα διαλύματος που θα χρειαστεί να δώσετε στο παιδί σας για τη συνταγογραφούμενη δόση

Το παιδί σας θα πρέπει να πει το διάλυμα μαζί με ένα γεύμα.

Δώστε στο παιδί σας τη συνταγογραφούμενη ποσότητα διαλύματος εντός 30 λεπτών μετά τη διάλυση. Εάν δεν μπορείτε να δώσετε στο παιδί σας τη δόση εντός 30 λεπτών μετά τη διάλυση της κόνεως, θα χρειαστεί να παρασκευάσετε νέο διάλυμα, καθώς το αχρησιμοποίητο διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν παρέλθουν 30 λεπτά.

### *Προμήθειες που απαιτούνται για την παρασκευή και χορήγηση της δόσης Kuvan του παιδιού σας*

- Ο αριθμός των φακελίσκων 100 mg Kuvan που απαιτούνται για μία δόση
- Ένα κύπελλο φαρμάκου με σημάνσεις διαβάθμισης στα 20, 40, 60 και 80 ml
- Ένα ποτήρι ή φλυτζάνι
- Μικρό κουτάλι ή καθαρό σκεύος για ανάδευση
- Σύριγγα για χορήγηση από στόματος (διαβαθμισμένη σε διαιρέσεις του 1 ml) (σύριγγα 10 ml για τη χορήγηση όγκων  $\leq 10$  ml ή σύριγγα 20 ml για τη χορήγηση όγκων  $> 10$  ml)

Ζητήστε από τον γιατρό σας το κύπελλο φαρμάκου για τη διάλυση της κόνεως και τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος των 10 ml ή 20 ml εάν δεν έχετε αυτές τις προμήθειες.

### *Βήματα για την προετοιμασία και τη λήψη της δόσης:*

- Τοποθετήστε το συνταγογραφούμενο αριθμό φακελίσκων 100 mg Kuvan στο κύπελλο φαρμάκου. Ρίξτε την ποσότητα νερού μέσα στο κύπελλο, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας (π.χ. ο γιατρός σας σάς είπε να χρησιμοποιήσετε 20 ml για τη διάλυση ενός φακελίσκου Kuvan). Ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι η ποσότητα υγρού ευθυγραμμίζεται με την ποσότητα που σας είπε ο γιατρός σας. Αναδεύστε με το μικρό κουτάλι ή το καθαρό σκεύος μέχρι να διαλυθεί η κόνις. Μετά τη διάλυση της κόνεως στο νερό, το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο.
- Εάν ο γιατρός σας σάς είπε να χορηγήσετε μόνο ένα μέρος του διαλύματος, κατευθύνετε το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος μέσα στο κύπελλο φαρμάκου. Τραβήξτε αργά προς τα πίσω το έμβολο για να αναρροφήσετε την ποσότητα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
- Μεταφέρετε το διάλυμα ωθώντας το έμβολο αργά μέχρι όλο το διάλυμα στη σύριγγα για χορήγηση από στόματος να μεταφερθεί σε ένα ποτήρι ή φλυτζάνι για χορήγηση (π.χ. εάν ο γιατρός σας σάς είπε να διαλύσετε δύο φακελίσκους 100 mg Kuvan σε 40 ml νερού και να χορηγήσετε 30 ml στο παιδί σας, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα 20 ml για χορήγηση από στόματος δύο φορές για να αναρροφήσετε 30 ml (π.χ. 20 ml + 10 ml) διαλύματος Kuvan και να το μεταφέρετε σε ένα ποτήρι ή φλυτζάνι για χορήγηση). Χρησιμοποιήστε μια σύριγγα για χορήγηση από στόματος 10 ml για τη χορήγηση όγκων  $\leq 10$  ml ή μια σύριγγα για χορήγηση από στόματος 20 ml για τη χορήγηση όγκων  $> 10$  ml.
- Εάν το βρέφος σας είναι πολύ μικρό για να πει από ένα ποτήρι ή φλυτζάνι για χορήγηση, μπορείτε να χορηγήσετε το διάλυμα μέσω της σύριγγας για χορήγηση από στόματος. Αναρροφήστε το συνταγογραφούμενο όγκο από το διάλυμα που παρασκευάστηκε στο κύπελλο φαρμάκου και τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος μέσα στο στόμα του βρέφους σας. Κατευθύνετε το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος προς το ένα ή το άλλο μάγουλο. Ωθήστε το έμβολο αργά, μια μικρή ποσότητα κάθε φορά, μέχρι να χορηγηθεί όλο το διάλυμα που βρίσκεται στη σύριγγα για χορήγηση από στόματος.

- Πετάξτε κάθε υπολειπόμενο διάλυμα. Αφαιρέστε το έμβολο από τον κύλινδρο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος. Πλύνετε τα δύο μέρη της σύριγγας για χορήγηση από στόματος και το κύπελλο φαρμάκου με ζεστό νερό και αφήστε τα να στεγνώσουν με τον αέρα. Όταν η σύριγγα για χορήγηση από στόματος στεγνώσει, επανατοποθετήστε το έμβολο μέσα στον κύλινδρο. Φυλάξτε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος και το κύπελλο φαρμάκου για την επόμενη χρήση.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Kuvan από την κανονική**

Αν πάρετε περισσότερο Kuvan από αυτό που σας έχει συνταγογραφηθεί, μπορεί να εμφανίσετε παρενέργειες, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται ο πονοκέφαλος και η ζάλη. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αν πάρετε μεγαλύτερη δόση Kuvan από αυτήν που σας έχει συνταγογραφηθεί.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Kuvan**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Kuvan**

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Kuvan χωρίς να το έχετε πρώτα συζητήσει με τον γιατρό σας καθώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα σας ενδέχεται να αυξηθούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Λίγες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων (όπως εξανθήματα του δέρματος και σοβαρές αντιδράσεις) παρατηρήθηκαν. Η συχνότητά τους δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εάν εμφανίσετε περιοχές με ερυθρότητα, κνησμό, διόγκωση (κνιδώσεις), καταρροή της μύτης, ταχυπαλμία ή αρρυθμία, οίδημα στη γλώσσα και το φάρυγγά σας, φτάρνισμα, συριγμό, σοβαρή δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη, ενδέχεται να παρουσιάζετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο φάρμακο. Εάν παρατηρήσετε αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε αμέσως με τον ιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)  
Πονοκέφαλος και καταρροή της μύτης.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)  
Πονόλαιμος, ρινική συμφόρηση ή βουλωμένη μύτη, βήχας, διάρροια, εμετός, στομαχόπονος, υπερβολικά χαμηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης στις εξετάσεις αίματος, δυσπεψία και τάση για έμετο (ναυτία) (βλ. παράγραφο 2: «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)  
Γαστρίτιδα (φλεγμονή της εσωτερικής επένδυσης του στομάχου), οισοφαγίτιδα (φλεγμονή της εσωτερικής επένδυσης του οισοφάγου).

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, **μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Kuvan**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φακελίσκο και το κουτί μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Kuvan**

- Η δραστική ουσία είναι η διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη (sapropterin dihydrochloride). Κάθε φακελίσκος περιέχει 100 mg διϋδροχλωρικής σαπροπτερίνης (ισοδύναμο με 77 mg σαπροπτερίνης).
- Τα άλλα συστατικά είναι η μαννιτόλη (E421), το κιτρικό κάλιο (E332), η σουκραλόζη (E955), το ασκορβικό οξύ (E300).

### **Εμφάνιση του Kuvan και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Η κόνις για το πόσιμο διάλυμα είναι άχρωμη, υπόλευκη έως ανοιχτή κίτρινη. Η κόνις είναι συσκευασμένη σε φακελίσκους μίας δόσης που περιέχουν 100 mg διϋδροχλωρικής σαπροπτερίνης.

Κάθε κουτί περιέχει 30 φακελίσκους.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παρασκευαστής**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ιρλανδία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**

### **Kuvan 500 mg κόκκις για πόσιμο διάλυμα**

Διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη (Sapropterin dihydrochloride)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Kuvan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Kuvan
3. Πώς να πάρετε το Kuvan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kuvan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Kuvan και ποια είναι η χρήση του**

Το Kuvan περιέχει τη δραστική ουσία σαπροπτερίνη η οποία είναι ένα συνθετικό αντίγραφο μίας ουσίας του ίδιου του οργανισμού, η οποία καλείται τετραϋδροβιοπτερίνη (BH4). Η τετραϋδροβιοπτερίνη απαιτείται από τον οργανισμό για τη χρήση ενός αμινοξέος, το οποίο καλείται φαινυλαλανίνη, για τη δημιουργία ενός άλλου αμινοξέος, το οποίο καλείται τυροσίνη.

Το Kuvan χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερφαινυλαλανιναιμίας (HPA) ή της φαινυλκετονουρίας (PKU) σε ασθενείς όλων των ηλικιών. Η HPA και η PKU οφείλονται σε μη φυσιολογικά υψηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα που μπορεί να είναι βλαβερά. Το Kuvan μειώνει αυτά τα επίπεδα σε ορισμένους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην τετραϋδροβιοπτερίνη και μπορεί να βοηθήσει την αύξηση της ποσότητας της φαινυλαλανίνης που μπορεί να περιέχεται στη διαίτα.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία μιας κληρονομικής ασθένειας, η οποία καλείται ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4) σε ασθενείς όλων των ηλικιών, κατά την οποία ο οργανισμός δεν μπορεί να παράγει αρκετή τετραϋδροβιοπτερίνη. Εξαιτίας των πολύ χαμηλών επιπέδων της BH4, η φαινυλαλανίνη δεν χρησιμοποιείται κατάλληλα και τα επίπεδά της αυξάνουν με επακόλουθο επιβλαβή αποτελέσματα. Αντικαθιστώντας τη BH4 που δεν μπορεί να παράγει ο οργανισμός, το Kuvan μειώνει τα επιβλαβή αποτελέσματα της περίσσειας της φαινυλαλανίνης στο αίμα και αυξάνει τη διαιτητική ανοχή στη φαινυλαλανίνη.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Kuvan**

##### **Μην πάρετε το Kuvan**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σαπροπτερίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Kuvan, ιδιαίτερα:

- εάν είστε ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερος
- εάν έχετε πρόβλημα με τα νεφρά ή το συκώτι σας
- εάν είστε άρρωστος. Συνιστάται ιατρική συμβουλή κατά τη διάρκεια της ασθένειας διότι μπορεί να αυξηθούν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα
- εάν έχετε προδιάθεση σε μυϊκούς σπασμούς

Όταν ακολουθείτε θεραπευτική αγωγή με Kuvan, ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας για να επαληθεύσει την ποσότητα της φαινυλαλανίνης και τυροσίνης που περιέχει και ενδέχεται να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση του Kuvan ή τη διαίτά σας, εάν είναι απαραίτητο.

Πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία σας με διαίτα όπως σας συνέστησε ο γιατρός σας. Μην αλλάξετε τη διαίτά σας χωρίς να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας. Ακόμη και αν παίρνετε Kuvan, εάν τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας δεν ελέγχονται ικανοποιητικά, μπορεί να αναπτύξετε σοβαρά νευρολογικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να συνεχίσει να παρακολουθεί τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Kuvan, **για να διασφαλίσει ότι τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας δεν είναι ούτε πολύ υψηλά ούτε πολύ χαμηλά.**

## Άλλα φάρμακα και Kuvan

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε:

- λεβαντόπα (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson)
- φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου (π.χ. μεθοτρεξάτη)
- φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (π.χ. τριμεθοπρίμη)
- φάρμακα που προκαλούν διαστολή των αιμοφόρων αγγείων, (π.χ. γλυκερίνη τρινιτρική, ισοσορβίτης δινιτρικός, νιτροπρωσσικό νάτριο, μολσιδομίνη, μινοξιδίλη).

## Κύηση και θηλασμός

Εάν είσθε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είσθε έγκυος ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει αναφορικά με το πώς να ελέγξετε επαρκώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης. Εάν αυτά δεν ελέγχονται αυστηρά πριν ή και όταν μείνετε έγκυος, αυτό θα μπορούσε να είναι επιβλαβές για εσάς και το μωρό σας. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης φαινυλαλανίνης, πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν η αυστηρή διαίτα δεν μειώνει επαρκώς την ποσότητα της φαινυλαλανίνης στο αίμα σας, ο γιατρός σας θα εξετάσει το εάν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο αν θηλάζετε.

## Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Kuvan δεν αναμένεται να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

## Το Kuvan περιέχει κιτρικό κάλιο (E332)

Το φάρμακο αυτό περιέχει 1,6 mmol (62,7 mg) καλίου ανά φακελίσκο. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ασθενείς σε διαίτα ελεγχόμενου καλίου.

### 3. Πώς να πάρετε το Kuvan

Το Kuvan των 500 mg προορίζεται για χρήση σε ασθενείς με σωματικό βάρος άνω των 25 kg μόνο.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

#### **Δοσολογία για φαινυλκετονουρία**

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Kuvan σε ασθενείς με φαινυλκετονουρία είναι 10 mg για κάθε kg (κιλό) σωματικού βάρους. Λάβετε το Kuvan ως μία εφάπαξ ημερήσια δόση μαζί με ένα γεύμα για να αυξήσετε την απορρόφηση και, την ίδια ώρα κάθε μέρα, κατά προτίμηση το πρωί. Ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση σας, συνήθως μεταξύ των 5 και 20 mg για κάθε kg (κιλό) σωματικού βάρους ανά ημέρα, αναλόγως της κατάστασής σας.

#### **Δοσολογία για ανεπάρκεια της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4)**

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Kuvan σε ασθενείς με ανεπάρκεια της BH4 είναι 2 έως 5 mg για κάθε kg (κιλό) σωματικού βάρους. Λάβετε το Kuvan μαζί με ένα γεύμα για να αυξήσετε την απορρόφηση. Διαιρέστε τη συνολική ημερήσια δόση σε 2 ή 3 δόσεις, λαμβανόμενες στη διάρκεια της ημέρας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση σας έως και 20 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους ανά ημέρα, αναλόγως της κατάστασής σας.

#### **Τρόπος χορήγησης**

Για ασθενείς με PKU, η συνολική ημερήσια δόση λαμβάνεται μία φορά την ημέρα την ίδια ώρα κάθε ημέρα, κατά προτίμηση το πρωί.

Για τους ασθενείς με ανεπάρκεια της BH4, η συνολική ημερήσια δόση διαιρείται σε 2 ή 3 δόσεις στη διάρκεια της ημέρας.

Βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε ποια δόση κόνεως Kuvan σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας. Για την ακριβή δόση ενδέχεται ο γιατρός σας να σας συνταγογραφήσει και Kuvan των 100 mg κόνεως για πόσιμο διάλυμα. Βεβαιωθείτε εάν πρέπει να χρησιμοποιήσετε μόνο Kuvan 500 mg κόνεως για πόσιμο διάλυμα ή και τα δύο σκεύασματά για να ετοιμάσετε τη δόση σας. Ανοίξτε τον(τους) φακελίσκο(ους) μόνο όταν είστε έτοιμοι να τον(τους) χρησιμοποιήσετε.

#### *Προετοιμασία του(των) φακελίσκου(ων)*

- Ανοίξτε τον(τους) φακελίσκο(ους) της κόνεως Kuvan για πόσιμο διάλυμα διπλώνοντας και σχίζοντας, ή κόβοντας στη διάτρητη γραμμή που βρίσκεται στην πάνω δεξιά γωνία του φακελίσκου.
- Αδειάστε το περιεχόμενο του(των) φακελίσκου(ων) σε 120 ml έως 240 ml νερού. Μετά τη διάλυση της κόνεως Kuvan στο νερό, το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο.

#### *Λήψη του φαρμάκου*

- Πιείτε το διάλυμα εντός 30 λεπτών.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Kuvan από την κανονική**

Αν πάρετε περισσότερο Kuvan από αυτό που σας έχει συνταγογραφηθεί, μπορεί να εμφανίσετε παρενέργειες, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται ο πονοκέφαλος και η ζάλη. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αν πάρετε μεγαλύτερη δόση Kuvan από αυτήν που σας έχει συνταγογραφηθεί.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Kuvan**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Kuvan**

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Kuvan χωρίς να το έχετε πρώτα συζητήσει με τον γιατρό σας καθώς τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα σας ενδέχεται να αυξηθούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Λίγες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων (όπως εξανθήματα του δέρματος και σοβαρές αντιδράσεις) παρατηρήθηκαν. Η συχνότητά τους δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εάν εμφανίσετε περιοχές με ερυθρότητα, κνησμό, διόγκωση (κνιδώσεις), καταρροή της μύτης, ταχυπαλμία ή αρρυθμία, οίδημα στη γλώσσα και το φάρυγγά σας, φτάρνισμα, συριγμό, σοβαρή δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη, ενδέχεται να παρουσιάζετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο φάρμακο. Εάν παρατηρήσετε αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε αμέσως με τον ιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)  
Πονοκέφαλος και καταρροή της μύτης.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)  
Πονόλαιμος, ρινική συμφόρηση ή βουλωμένη μύτη, βήχας, διάρροια, εμετός, στομαχόπονος, υπερβολικά χαμηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης στις εξετάσεις αίματος, δυσπεψία και τάση για έμετο (ναυτία) (βλ. παράγραφο 2: «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)  
Γαστρίτιδα (φλεγμονή της εσωτερικής επένδυσης του στομάχου), οισοφαγίτιδα (φλεγμονή της εσωτερικής επένδυσης του οισοφάγου).

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Kuvan**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φακελίσκο και το κουτί μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Kuvan**

- Η δραστική ουσία είναι η διϋδροχλωρική σαπροπτερίνη (sapropterin dihydrochloride). Κάθε φακελίσκος περιέχει 500 mg διϋδροχλωρικής σαπροπτερίνης (ισοδύναμο με 384 mg σαπροπτερίνης).
- Τα άλλα συστατικά είναι η μαννιτόλη (E421), το κιτρικό κάλιο (E332), η σουκραλόζη (E955), το ασκορβικό οξύ (E300).

### **Εμφάνιση του Kuvan και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Η κόνις για το πόσιμο διάλυμα είναι άχρωμη, υπόλευκη έως ανοιχτή κίτρινη κόνις. Είναι συσκευασμένη σε φακελίσκους μίας δόσης που περιέχουν 500 mg διϋδροχλωρικής σαπροπτερίνης.

Κάθε κουτί περιέχει 30 φακελίσκους.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παρασκευαστής**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ιρλανδία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.