

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kuvan 100 mg разтворими таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка разтворима таблетка съдържа 100 mg сапроптерин дихидрохлорид (sapropterin dihydrochloride), еквивалентни на 77 mg сапроптерин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтворими таблетки

Почти бели до светложълти разтворими таблетки с отпечатан надпис „177“ от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Kuvan е показан за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) при възрастни и деца от всички възрасти с фенилкетонурия (ФКУ), които са показали отговор на терапията (вж. точка 4.2).

Kuvan е показан също за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) при възрастни и деца от всички възрасти с тетраhydroбиоптериново (ВН4) дефицит, които са показали отговор на терапията (вж. точка 4.2).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Kuvan трябва да се започне и да се следи от лекар с достатъчно опит в лечението на ФКУ и ВН4 дефицит.

Необходимо е да се следи активно за приема на фенилаланин и на общото количество белтъци с храната, докато пациентите приемат този лекарствен продукт, с оглед осигуряване на адекватен контрол на фенилаланиновите нива в кръвта и на хранителния баланс.

Тъй като хиперфенилаланинемията (ХФА) вследствие на дефицит на ФКУ или ВН4 е хронично състояние, след доказването на отговор Kuvan е показан за продължителна употреба (вж. точка 5.1).

#### Дозировка

##### *ФКУ*

Началната доза на Kuvan при възрастни и деца с ФКУ е 10 mg/kg телесно тегло веднъж дневно. Дозата се адаптира обикновено между 5 и 20 mg/kg/ден, за постигане и поддържане на съответни нива на фенилаланин в кръвта съгласно предварително зададените от лекаря стойности.

##### *ВН4 дефицит*

Началната доза на Kuvan при възрастни и деца с ВН4 дефицит е 2 до 5 mg/kg телесно тегло обща дневна доза. Дозите могат да бъдат променени до общо 20 mg/kg на ден.

Kuvan се предлага под формата на таблетки от 100 mg. Изчислената дневна доза на базата на телесното тегло трябва да се закръгли към най-близките 100 mg и да се приложи съответния брой таблетки. Например при изчислена доза от 401 до 450 mg закръглянето трябва да бъде към

400 mg и да се приемат 4 таблетки. Изчислена доза от 451 mg до 499 mg трябва да се закръгли към 500 mg и да се приемат 5 таблетки.

#### Коригиране на дозата

Лечението със сапроптерин може да доведе до намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта под желаното терапевтично ниво. Може да се наложи коригиране на дозата на Kuvan или количеството фенилаланин, приеман с храната, с цел достигане и поддържане на нивата на фенилаланин в кръвта в желаните терапевтични граници.

Нивата на фенилаланин и тирозин в кръвта трябва да се изследват, особено в педиатричната популация, една до две седмици след всяко коригиране на дозата и след това често да се проследяват под ръководството на лекуващия лекар.

Ако по време на лечението с Kuvan се наблюдава недостатъчен контрол на нивата на фенилаланин в кръвта, трябва да се провери дали пациентът спазва предписаното лечение и хранителния режим, преди да се обмисли коригиране на дозата на сапроптерин.

Прекратяването на лечението трябва да става само под лекарско наблюдение. Може да се наложи по-често проследяване, тъй като е възможно да се повишат нивата на фенилаланин в кръвта. Може да се наложи промяна в хранителния режим с цел поддържане нивата на фенилаланин в кръвта в желаните терапевтични граници.

#### Определяне на отговора

От изключително значение е възможно най-ранното начало на лечението с оглед предотвратяване на появата на необратими клинични прояви на неврологични смущения при децата и когнитивни дефицити и психични нарушения при възрастните пациенти, поради трайно повишените нива на фенилаланин в кръвта.

Отговорът към този лекарствен продукт се определя чрез намаляване на нивото на фенилаланин в кръвта. Изследванията на фенилаланиновите нива в кръвта трябва да се проведат преди прилагане на Kuvan и след една седмица употреба на Kuvan при препоръчителната начална доза. Ако се наблюдава незадоволително намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта, дозата на Kuvan може да бъде увеличавана всяка седмица до максимум 20 mg/kg/ден с продължаващо ежеседмично изследване на нивата на фенилаланин в кръвта за период от един месец. През цялото време приемът на фенилаланин с храната трябва да се задържа на постоянно ниво.

Като задоволителен се определя отговор, който води до  $\geq 30\%$  намаление на нивото на фенилаланин в кръвта или до достигане на терапевтичните цели за нивото на фенилаланин в кръвта, зададени за отделния пациент от лекуващия лекар. Пациентите, които не успяват да достигнат това ниво на отговор в рамките на описания едномесечен пробен период, трябва да се смятат за неповлияващи се от лечението; тези пациенти не трябва да бъдат лекувани с Kuvan и прилагането на Kuvan трябва да се преустанови.

След установяване на отговор към лекарствения продукт дозата може да се адаптира в рамките на 5 до 20 mg/kg/ден в зависимост от отговора към терапията.

Препоръчва се изследване нивата на фенилаланин и тирозин в кръвта една или две седмици след всяка промяна на дозата и честото им проследяване след това под ръководството на лекуващия лекар. Пациентите на терапия с Kuvan трябва да спазват хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин и да се подлагат на периодична оценка на клиничното им състояние (напр. Проследяване на кръвните нива на фенилаланин и тирозин, прием на хранителни вещества и психомоторно развитие).

### Специална популация

#### *Пациенти в старческа възраст*

Безопасността и ефикасността на Kuvan при пациенти на възраст над 65 години не са установени. Да се предписва с повишено внимание на пациенти в старческа възраст.

#### *Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане*

Безопасността и ефикасността на Kuvan при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност не са установени. Да се предписва с повишено внимание на такива пациенти.

#### *Педиатрична популация*

Дозировката е еднаква при възрастни, деца и юноши.

### Начин на приложение

Таблетките Kuvan трябва да се приемат с храна с цел подобряване на абсорбцията.

При пациенти с ФКУ Kuvan трябва да се приема като единична дневна доза и по едно и също време на денонощието, за предпочитане сутрин.

При пациенти с ВН4 дефицит общата дневна доза се разделя на 2 или 3 приема, разпределени през целия ден.

Пациентите трябва да бъдат предупредени да не поглъщат капсулата със сушителя, който се намира в бутилката.

Указаният брой таблетки трябва да се поставят в чаша с вода и да се бъркат до пълното им разтваряне. Това може да отнеме до няколко минути. Ако искате да разтворите таблетките по-бързо, можете първо да ги смачкате. В разтвора може да се забележи наличие на твърди частици с малки размери, но това няма отношение към ефективността на лекарствения продукт. Разтворът трябва да се изпие в рамките на 15 – 20 минути.

#### *Пациенти с телесно тегло над 20 кг*

Таблетките трябва да се поставят в стъклена или порцеланова чаша със 120 до 240 ml вода и да се разбъркват, докато се разтворят.

#### *Деца с телесно тегло до 20 kg*

Мерителните устройства, необходими за прилагане при деца с телесно тегло до 20 kg (т.е. чашка с градуирани деления 20, 40, 60, 80 ml; спринцовки за перорални форми от 10 ml и 20 ml, с градуирани деления по 1 ml) не са включени в опаковката на Kuvan. Тези устройства се доставят на специализираните педиатрични центрове за вродени нарушения в метаболизма, за да се предоставят на болногледачите на пациентите.

В зависимост от дозата (в mg/kg/ден) съответният брой таблетки трябва да се разтворят в даден обем вода, както е описано в таблици 1-4, при което обемът на разтвора за прилагане се изчислява съобразно предписаната обща дневна доза. Предписаният брой таблетки за доза 2, 5, 10 и 20 mg/kg/ден трябва да се поставят в чашка (подходящо градуирана, с означения за 20, 40, 60 и 80 ml) с количеството вода, както е описано в таблици 1-4 и да се разбъркват, докато се разтворят.

Ако се налага да се приема само част от този разтвор, трябва да се използва спринцовка за перорални форми, за да се изтегли обемът разтвор, който трябва да се приложи. След това разтворът може да се прехвърли в друга чашка за прилагане на лекарствения продукт. За кърмачета може да се използва спринцовка за перорални форми. Спринцовка за перорални форми от 10 ml трябва да се използва за приложение на обеми  $\leq 10$  ml, а спринцовка за перорално перорални форми от 20 ml - за приложение на обеми  $>10$  ml.

**Таблица 1: Таблица за прилагане на 2 mg/kg дневно при деца с тегло до 20 kg**

Тегло (kg)	Обща доза (mg/ден)	Брой таблетки за разтваряне (само за количество на активното вещество 100 mg)	Обем на разтваряне (ml)	Обем на разтвора, който трябва да се приложи (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

\*Отразява обема на общата дневна доза.

Изхвърлете неизползвания разтвор до 20 минути след разтварянето на таблетките.

**Таблица 2: Таблица за прилагане на 5 mg/kg дневно при деца с тегло до 20 kg**

Тегло (kg)	Обща доза (mg/ден)	Брой таблетки за разтваряне (само за количество на активното вещество 100 mg )	Обем на разтваряне (ml)	Обем на разтвора, който трябва да се приложи (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

\*Отразява обема на общата дневна доза.

Изхвърлете неизползвания разтвор до 20 минути след разтварянето на таблетките.

**Таблица 3: Таблица за прилагане на 10 mg/kg дневно при деца с тегло до 20 kg**

Тегло (kg)	Обща доза (mg/ден)	Брой таблетки за разтваряне (само за количество на активното вещество 100 mg)	Обем на разтваряне (ml)	Обем на разтвора, който трябва да се приложи (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

\*Отразява обема на общата дневна доза.

Изхвърлете неизползвания разтвор до 20 минути след разтварянето на таблетките.

**Таблица 4: Таблица за прилагане на 20 mg/kg дневно при деца с тегло до 20 kg**

Тегло (kg)	Обща доза (mg/ден)	Брой таблетки за разтваряне (само за количество на активното вещество 100 mg)	Обем на разтваряне (ml)	Обем на разтвора, който трябва да се приложи (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

\*Отразява обема на общата дневна доза.

Изхвърлете неизползвания разтвор до 20 минути след разтварянето на таблетките.

За почистване, буталото трябва да се извади от тялото на спринцовката за перорални форми. Двете части на спринцовката за перорални форми и чашката трябва да се измият с топла вода и да се оставят да изсъхнат на въздух. Когато спринцовката за перорални форми изсъхне, буталото трябва да се постави отново в тялото. Спринцовката за перорални форми и чашката трябва да се съхраняват за следваща употреба.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Прием с храната

Пациентите на терапия с Kuvan трябва да спазват хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин и да преминават през периодична оценка на клиничното им състояние (напр. проследяване на кръвните нива на фенилаланин и тирозин, прием на хранителни вещества и психомоторно развитие).

##### Ниски нива на фенилаланин и тирозин в кръвта

Продължителната или повтаряща се дисфункция на метаболитния път фенилаланин-тирозин-дихидрокси-L-фенилаланин (ДОРА) може да доведе до недостатъчен синтез на белтъци и невротрансмитери в организма. Продължителната експозиция на ниски нива на фенилаланин и тирозин в кръвта в кърмаческа възраст се свързва с нарушения в развитието на нервната система. Необходима е активна намеса за поддържане на приема на фенилаланин и на протеини с храната по време на терапията с Kuvan с оглед осигуряване на адекватен контрол на кръвните нива на фенилаланин и тирозин и хранителния баланс.

##### Здравословни проблеми

По време на заболяване се препоръчва консултация с лекар, тъй като нивото на фенилаланин в кръвта може да се повиши.

##### Конвулсивни нарушения

Необходимо е повишено внимание при предписване на Kuvan на пациенти, лекувани с леводопа. При едновременно приложение на леводопа и сапроптерин при пациенти с дефицит на ВН4 са наблюдавани случаи на гърчове, изостряне на гърчовата симптоматика, повишена възбудимост и раздразнителност (вж. точка 4.5).

##### Прекратяване на лечението

Ребаунд ефект, дефиниран като повишаване на нивата на фенилаланин в кръвта над тези, регистрирани преди започване на терапията, може да възникне при спиране на лечението.

##### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въпреки че не са правени проучвания за ефекта от едновременното въвеждане на инхибитори на дихидрофолатредуктазата (напр. метотрексат, триметоприм), съществува вероятност тези лекарствени продукти да окажат влияние върху метаболизма на ВН4. Препоръчва се внимание при прилагане на Kuvan едновременно с тези лекарствени продукти.

ВН4 е кофактор на синтетазата на азотния оксид. Препоръчва се внимателно прилагане на Kuvan едновременно с лекарствени продукти, които предизвикват вазодилатация, включително и тези с локално приложение, посредством повлияване на метаболизма или действието на азотния оксид (NO), включително класически NO-донори (напр. глицерил тринитрат (GTN), изосорбид динитрат (ISDN), нитропрусид натрий (SNP), молсидомин), инхибитори на фосфодиестеразата тип 5 (PDE-5) и миноксидил.

Kuvan трябва да се прилага внимателно при пациенти, които се лекуват с леводопа. При пациенти с ВН4 дефицит са наблюдавани случаи на гърчове, изостряне на гърчовата симптоматика, повишена възбудимост и раздразнителност при едновременно приложение на леводопа и сапроптерин.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Има ограничени данни от употребата на Kuvan при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие.

Наличните данни за свързания със заболяването риск за майката и/или зародиша и плода от Колаборативното проучване за фенилкетонурия при майките (*Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) на неголям брой бременности и живи раждания (от 300 до 1000) при засегнати от ФКУ жени показват, че неконтролираните нива на фенилаланин над 600  $\mu\text{mol/l}$  са свързани с много висока честота на неврологични, сърдечни и растежни аномалии, и лицев дисморфизъм.

Поради тази причина нивата на фенилаланин в кръвта на майката подлежат на строг контрол преди и по време на бременността. Липсата на стриктен контрол върху майчините фенилаланинови нива преди и по време на бременността може да навреди на майката и на плода. Ограничаване на приемания с храната фенилаланин под лекарски надзор преди и по време на бременността е терапия на първи избор при тази група пациенти.

Към прилагане на Kuvan трябва да се прибегва само ако строгият контрол на хранителния режим не води до достатъчно намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта. На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

##### Кърмене

Не е известно дали сапроптерин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Kuvan не трябва да се прилага в периода на кърмене.

##### Фертилитет

При предклиничните проучвания не са наблюдавани ефекти на сапроптерин върху фертилитета при мъжки и женски животни.



#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Kuvan не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Нежелани реакции се наблюдават при приблизително 35% от 579 пациенти на възраст 4 и повече години, лекувани със сапроптерин дихидрохлорид (5 до 20 mg/kg/ден) в хода на клиничните проучвания на Kuvan. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие и хрема.

В едно допълнително клинично проучване, нежелани реакции се наблюдават при приблизително 30% от 27 деца на възраст под 4 години, лекувани със сапроптерин дихидрохлорид (10 или 20 mg/kg/ден). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са „понижени нива на аминокиселините” (хипофенилаланинемия), повръщане и ринит.

##### Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

В хода на основните клинични проучвания и от постмаркетинговия опит с Kuvan са идентифицирани следните нежелани лекарствени реакции:

За използваната по-долу терминология за честотата важат следните определения:

много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

В рамките на всяка група нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

##### Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: Реакции на свръхчувствителност (включително сериозни алергични реакции) и обрив

##### Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Хипофенилаланинемия

##### Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

##### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много чести: Ринорея

Чести: Фаринголарингеална болка, назална конгестия, кашлица

##### Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диария, повръщане, коремна болка, диспепсия, гадене

С неизвестна честота: Гастрит, езофагит

##### Педиатрична популация

Честотата, типът и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца по същество са сходни с тези при възрастни.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Съобщава се за случаи на главоболие и замаяност след прием на сапроптерин дихидрохлорид над препоръчителната максимална доза от 20 mg/kg/ден. Терапията при предозиране трябва да се определя от симптомите. При проучване с единична супратерапевтична доза от 100 mg/kg (5 пъти максималната препоръчителна доза) е установено скъсяване на QT-интервала (-8,32 msec); това трябва да се вземе предвид при лечението на пациенти със скъсен QT интервал (напр. пациенти с наследствен синдром на скъсен QT-интервал).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Други продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма; разни продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, АТС код: A16AX07

### Механизъм на действие

Хиперфенилаланинемията (НРА) се диагностицира като патологично повишаване нивата на фенилаланин в кръвта и обикновено се причинява от автозомно-рецесивни мутации в гените, кодиращи ензима фенилаланинхидроксилаза (при фенилкетонурия, ФКУ) или ензимите, ангажирани в биосинтеза или регенерацията на 6R-тетрахидробиоптерин (6R-BH4) (при BH4 дефицит). С понятието BH4 дефицит се означават група нарушения, причинявани от мутации или делеции на гените, кодиращи един от петте ензима, участващи в биосинтеза или рециклирането на BH4. И в двата случая фенилаланинът не може ефективно да бъде трансформиран в аминокиселината тирозин, което води до повишени нива на фенилаланин в кръвта.

Сапроптерин е синтетичен аналог на природния продукт 6R-BH4, който представлява кофактор на хидроксилазите за фенилаланин, тирозин и триптофан.

Причината за прилагането на Kuvan при пациенти с ФКУ, поддаващи се на отговор към BH4, е да повиши активността на дефектната фенилаланинхидроксилаза и по този начин да ускори или запази оксидативния метаболизъм на фенилаланин, който е достатъчен за намаляване или поддържане на фенилаланиновите нива в кръвта, да предотврати или намали по-нататък натрупването на фенилаланин и да завиши поносимостта към приема на фенилаланин с храната. Причината за прилагането на Kuvan при пациенти с BH4-дефицит е попълване на дефицитните нива на BH4, като по този начин се възстановява активността на фенилаланин-хидроксилазата.

### Клинична ефикасност

Фаза III на Програмата за клинично разработване на Kuvan включва две рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания върху пациенти с фенилкетонурия. Резултатите от тези изследвания разкриват ефективността на Kuvan за намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта и увеличаване на поносимостта към прием на фенилаланин с храната.

При 88 пациенти с недостатъчно контролирана фенилкетонурия, които при скрининга са със завишени нива на фенилаланин в кръвта, приемът на сапроптерин дихидрохлорид в доза 10 mg/kg/ден води до значително намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта в сравнение с плацебо. Изходните нива на фенилаланин в кръвта при групата с Kuvan и плацебо групата са сходни, със средна стойност  $\pm$  SD изходни нива на фенилаланин в кръвта съответно от  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$  и  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$ . Средното намаление  $\pm$  SD от изходното ниво в нивото на фенилаланин в кръвта в края на 6-седмичния период на проучването е  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$  за пациентите със сапроптерин ( $n=41$ ) в сравнение с повишаване от  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$  при плацебо групата ( $n=47$ ) ( $p < 0,001$ ). При пациентите с изходни нива на фенилаланин в кръвта  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$  41,9% (13/31) от лекуваните със сапроптерин и 13,2% (5/38) от получаващите плацебо са с нива на фенилаланин в кръвта  $< 600 \mu\text{mol/l}$  в края на 6-седмичния период на проучването ( $p=0,012$ ).

В отделно 10-седмично плацебо контролирано проучване 45 пациенти с фенилкетонурия с нива на фенилаланин в кръвта, контролирани с помощта на стабилен хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин (фенилаланин в кръвта  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$  при включване в проучването), са рандомизирани в съотношение 3:1 за лечение със сапроптерин дихидрохлорид в доза 20 mg/kg/ден ( $n=33$ ) или прием на плацебо ( $n=12$ ). След третата седмица на терапия със сапроптерин дихидрохлорид 20 mg/kg/ден се наблюдава значително намаляване на нивото на фенилаланин в кръвта; средното  $\pm$  SD намаление от изходното ниво за стойностите на фенилаланин в кръвта в рамките на тази група е  $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). След края на третата седмица пациентите от групата със сапроптерин и плацебо групата продължават хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин, а приемът на фенилаланин с храната е увеличен или намален с помощта на стандартни фенилаланинови добавки, с цел поддържане стойности на фенилаланин в кръвта  $< 360 \mu\text{mol/l}$ . Наблюдава се съществено различие в поносимостта към приемания с храната фенилаланин в групата на терапия със сапроптерин в сравнение с плацебо групата. Средното  $\pm$  SD нарастване на поносимостта на приемания с храната фенилаланин е  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/ден}$  за групата на терапия със сапроптерин дихидрохлорид при доза 20 mg/kg/ден, в сравнение с  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/ден}$  за плацебо групата ( $p = 0,006$ ). За групата на терапия със сапроптерин средната  $\pm$  SD обща поносимост към приемания с храната фенилаланин е  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/ден}$  по време на терапия със сапроптерин дихидрохлорид при доза 20 mg/kg/ден, в сравнение с  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/ден}$  преди терапията.

### Педиатрична популация

Безопасността, ефикасността и популационната фармакокинетика на Kuvan при педиатрични пациенти на възраст  $< 7$  години са проучени в две открити проучвания.

Първото проучване е било многоцентрово, открито, рандомизирано, контролирано проучване при деца на възраст  $< 4$  години с потвърдена диагноза ФКУ.

56 педиатрични пациенти с ФКУ, на възраст  $< 4$  години, са рандомизирани 1:1 да получават или 10 mg/kg/ден Kuvan във връзка с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин ( $n=27$ ), или само хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин ( $n=29$ ) в продължение на 26-седмичния период на проучването.

Било е предвидено при всички пациенти да се поддържат нива на фенилаланин в кръвта в граници 120-360  $\mu\text{mol/l}$  (определени като  $\geq 120$  до  $< 360 \mu\text{mol/l}$ ) чрез контролиран прием с храната по време на 26-седмичния период на проучването. Ако след приблизително 4 седмици поносимостта на пациентите към фенилаланин не се е повишила с  $> 20\%$  спрямо изходното ниво, дозата на Kuvan е била увеличена с една стъпка до 20 mg/kg/ден.

Резултатите от това проучване доказват, че ежедневното прилагане на 10 или 20 mg/kg/ден Kuvan във връзка с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин, води до статистически значимо подобрене в поносимостта към приемания с храната фенилаланин в сравнение с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин самостоятелно, докато нивата на фенилаланин в кръвта се поддържат в таргетните граници ( $\geq 120$  до  $< 360 \mu\text{mol/l}$ ). Коригираната средна поносимост към приемания с храната фенилаланин в групата на Kuvan

във връзка с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин е 80,6 mg/kg/ден и е статистически значимо по-голяма ( $p < 0,001$ ) от коригираната средна поносимост към приемания с храната фенилаланин в групата само на хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин (50,1 mg/kg/ден). В периода на продължение на клиничното проучване пациентите поддържат поносимост към приемания с храната фенилаланин, докато са на лечение с Kuvan във връзка с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин, демонстрирайки трайна полза в течение на 3,5 години.

Второто проучване е било многоцентрово, неконтролирано, открито проучване, предназначено да оцени безопасността и ефекта върху запазването на неврокогнитивната функция на Kuvan 20 mg/kg/ден в комбинация с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин при деца с ФКУ на възраст под 7 години при включване в проучването. В Част 1 от проучването (4 седмици) е оценен отговорът на пациентите към Kuvan; в Част 2 от проучването (до 7 години проследяване) е оценена неврокогнитивната функция чрез подходящи за възрастта критерии и е наблюдавана безопасността при дългосрочна употреба при пациенти с отговор към Kuvan. Пациенти с вече съществуващи когнитивни увреждания (IQ < 80) са изключени от проучването. Деветдесет и трима пациенти са включени в Част 1 и 65 пациенти са включени в Част 2, от които 49 (75%) пациенти са завършили проучването и 27 (42%) пациенти са предоставили пълномащабни IQ (FSIQ) данни в година 7.

Средните показатели за контрол на хранителния режим (Mean Indices of Dietary Control) са поддържани между 133  $\mu\text{mol/l}$  и 375  $\mu\text{mol/l}$  фенилаланин в кръвта за всички възрастови групи във всички времеви точки. На изходно ниво средният Bayley-III скор (102, SD=9,1, n=27), WPPSI-III скорът (101, SD=11, n=34) и WISC-IV скорът (113, SD=9,8, n=4) са попадали в рамките на средните стойности за нормативната популация.

Сред 62 пациенти с минимум две FSIQ оценки долната граница на доверителен интервал 95% на средната промяна за период средно 2 години е била -1,6 точки, в рамките на клинично очакваната вариация от  $\pm 5$  точки. Не са идентифицирани допълнителни нежелани реакции при дългосрочна употреба на Kuvan за средна продължителност 6,5 години при деца на възраст под 7 години при включване в проучването.

Направени са ограничен брой проучвания при пациенти под 4-годишна възраст с ВН4 дефицит, при които е използван друг препарат на същото активно вещество (сапроптерин) или нерегистриран препарат на ВН4.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Сапроптерин се абсорбира след перорално приложение на разтворената таблетка и достига максимална концентрация в кръвта ( $C_{\text{max}}$ ) 3 до 4 часа след приемане на дозата на гладно. Скоростта и степента на абсорбция на сапроптерин се повлиява от приема на храна. Абсорбцията на сапроптерин е по-висока след прием на висококалорична храна, с високо съдържание на мазнини, в сравнение с прием на гладно, 4 до 5 часа след приемането води до достигане средно на 40 – 85% по-високи максимални концентрации в кръвта.

Абсолютната бионаличност или бионаличността при хора след прием през устата остава неизвестна.

### Разпределение

В хода на неклинични проучвания сапроптерин се разпределя предимно в бъбреците, надбъбречните жлези и черния дроб, съгласно измерените концентрации на общия или намаления биооптерин. При плъхове след въвеждане на маркиран с радиоактивен изотоп сапроптерин радиоактивността преминава във фетусите. При плъхове се наблюдава излъчване на общия биооптерин в млякото след интравенозно въвеждане. При пероралното въвеждане

обаче не се наблюдава нарастване на концентрациите на общия биоптерин нито във фетусите, нито в млякото при плъхове след прием през устата на 10 mg/kg сапроптерин дихидрохлорид.

### Биотрансформация

Сапроптерин дихидрохлорид се метаболизира основно в черния дроб до дихидробиоптерин и биоптерин. Тъй като сапроптерин дихидрохлорид е синтетичен вариант на срещания в природата 6R-BH<sub>4</sub>, може логично да се очаква да претърпява същия метаболизъм, включително и регенериране на 6R-BH<sub>4</sub>.

### Елиминиране

След интравенозно въвеждане при плъхове сапроптерин дихидрохлорид се екскретира основно чрез урината. След перорален прием излъчването е предимно с фецеса, като малка част се екскретира и с урината.

### Популационна фармакокинетика

Популационният фармакокинетичен анализ на резултатите за сапроптерин, включващ пациенти от раждането до 49-годишна възраст показва, че телесното тегло е единствената ковариата със съществено влияние върху клирънса или обема на разпределение.

### Взаимодействия с лекарства

#### *In vitro* проучвания

*In vitro* сапроптерин не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5, нито индуцира CYP1A2, 2B6 или 3A4/5.

На база на *in vitro* проучване е установен потенциал сапроптерин дихидрохлорид да инхибира Р-гликопротеина (Р-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) в червата при терапевтични дози. Необходимо е по-висока концентрация на Kuvan в червата за инхибиране на BCRP, отколкото за инхибиране на Р-gp, тъй като потенциалът за инхибиране на BCRP в червата (IC<sub>50</sub>=267 μM) е по-нисък, отколкото за Р-gp (IC<sub>50</sub>=158 μM).

#### *In vivo* проучвания

При здрави участници приложението на единична доза Kuvan при максимална терапевтична доза 20 mg/kg няма ефект върху фармакокинетиката на единична доза дигоксин (Р-gp субстрат), приложен съпътстващо. На базата на *in vitro* и *in vivo* резултати едновременното приложение на Kuvan е малко вероятно да увеличи системната експозиция на лекарства, които са субстрати на BCRP.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск при хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност (ЦНС, дихателна, сърдечно-съдова и пикочно-полова системи) и репродуктивна токсичност.

Повишена честота на измененията в бъбречната хистоморфология (базофилия на събирателните каналчета) се наблюдава при плъхове след хроничен перорален прием на сапроптерин дихидрохлорид, при експозиции, равни на или малко по-високи от максимално препоръчителната доза при хора.

Сапроптерин е със слаба мутагенна активност в бактериалните клетки, а при клетките на белия дроб и яйчниците на китайски хамстер се наблюдава увеличаване на хромозомните аберации. Все пак обаче сапроптерин не проявява генотоксичност при *in vitro* теста с човешки лимфоцити, както и при *in vivo* micronucleus теста при мишки.

При проучване върху карциногенността при мишки след перорален прием на дози до 250 mg/kg/ден (12,5 до 50 пъти надхвърлящи терапевтичния дозов интервал при хората) не се наблюдава туморогенна активност.

Повръщане се наблюдава както в проучванията за фармакологичната безопасност, така и за токсичността при многократно прилагане. Смята се, че повръщането е свързано с рН на разтвора, съдържащ сапроптерин.

Няма категорични данни за тератогенно действие при плъхове и зайци при прилагане на дози, приблизително 3 и 10 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза при хора, изчислени на базата на телесната повърхност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол (E421)  
Калциев хидрогенфосфат, безводен  
Кросповидон тип А  
Аскорбинова киселина (E300)  
Натриев стеарилфумарат  
Рибофлавин (E101)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.  
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Полиетиленова (HDPE) бутилка с висока плътност и със защитена от деца запушалка. Бутилките са запечатани с алуминиева обкатка. Всяка бутилка съдържа малка пластмасова капсула със сушител (силикагел).

Всяка бутилка съдържа 30, 120 или 240 таблетки.

1 бутилка в картонена опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### Предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### Предпазни мерки при работа

Предупреждавайте пациентите да не поглъщат сушителя, поставен в бутилката.

За указания за употреба вижте точка 4.2.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ирландия

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 2 декември 2008 г.  
Дата на последно подновяване: 2 декември 2013 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Дата на актуализиране на текста: {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kuvan 100 mg прах за перорален разтвор  
Kuvan 500 mg прах за перорален разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Kuvan 100 mg прах за перорален разтвор

Всяко саше съдържа 100 mg сапроптерин дихидрохлорид (sapropterin dihydrochloride), еквивалентни на 77 mg сапроптерин.

#### *Помощно(и) вещество(а) с известно действие*

Всяко саше съдържа 0,3 mmol (12,6 mg) калий.

### Kuvan 500 mg прах за перорален разтвор

Всяко саше съдържа 500 mg сапроптерин дихидрохлорид (sapropterin dihydrochloride), еквивалентни на 384 mg сапроптерин.

#### *Помощно(и) вещество(а) с известно действие*

Всяко саше съдържа 1,6 mmol (62,7 mg) калий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорален разтвор  
Почти бял до светложълт прах

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Kuvan е показан за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) при възрастни и деца от всички възрасти с фенилкетонурия (ФКУ), които са показали отговор на терапията (вж. точка 4.2).

Kuvan е показан също за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) при възрастни и деца от всички възрасти с тетраhydroбиоптериново (ВН4) дефицит, които са показали отговор на терапията (вж. точка 4.2).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Kuvan трябва да се започне и да се следи от лекар с достатъчно опит в лечението на ФКУ и ВН4 дефицит.

Необходимо е да се следи активно за приема на фенилаланин и на общото количество белтъци с храната, докато пациентите приемат този лекарствен продукт, с оглед осигуряване на адекватен контрол на фенилаланиновите нива в кръвта и на хранителния баланс.

Тъй като хиперфенилаланинемията (ХФА) вследствие на дефицит на ФКУ или ВН4 е хронично състояние, след доказването на отговор Kuvan е показан за продължителна употреба (вж. точка 5.1).



## Дозировка

### *ФКУ*

Началната доза на Kuvan при възрастни и деца с ФКУ е 10 mg/kg телесно тегло веднъж дневно. Дозата се адаптира обикновено между 5 и 20 mg/kg/ден, за постигане и поддържане на съответни нива на фенилаланин в кръвта съгласно предварително зададените от лекаря стойности.

### *ВН4 дефицит*

Началната доза на Kuvan при възрастни и деца с ВН4 дефицит е 2 до 5 mg/kg телесно тегло обща дневна доза. Дозите могат да бъдат променяни до общо 20 mg/kg на ден.

За пациенти с телесно тегло над 20 kg изчислената дневна доза на базата на телесното тегло трябва да се закръгли към най-близката кратна на 100 mg.

### Коригиране на дозата

Лечението със сапроптерин може да доведе до намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта под желаното терапевтично ниво. Може да се наложи коригиране на дозата на Kuvan или количеството фенилаланин, приеман с храната, с цел достигане и поддържане на нивата на фенилаланин в кръвта в желаните терапевтични граници.

Нивата на фенилаланин и тирозин в кръвта трябва да се изследват, особено в педиатричната популация, една до две седмици след всяко коригиране на дозата и след това често да се проследяват под ръководството на лекуващия лекар.

Ако по време на лечението с Kuvan се наблюдава недостатъчен контрол на нивата на фенилаланин в кръвта, трябва да се провери дали пациентът спазва предписаното лечение и хранителния режим, преди да се обмисли коригиране на дозата на сапроптерин.

Прекратяването на лечението трябва да става само под лекарско наблюдение. Може да се наложи по-често проследяване, тъй като е възможно да се повишат нивата на фенилаланин в кръвта. Може да се наложи промяна в хранителния режим с цел поддържане нивата на фенилаланин в кръвта в желаните терапевтични граници.

### Определяне на отговора

От изключително значение е възможно най-ранното начало на лечението с оглед предотвратяване на появата на необратими клинични прояви на неврологични смущения при децата и когнитивни дефицити и психични нарушения при възрастните пациенти, поради трайно повишените нива на фенилаланин в кръвта.

Отговорът към този лекарствен продукт се определя чрез намаляване на нивото на фенилаланин в кръвта. Изследванията на фенилаланиновите нива в кръвта трябва да се проведат преди прилагане на Kuvan и след една седмица употреба на Kuvan при препоръчителната начална доза. Ако се наблюдава незадоволително намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта, дозата на Kuvan може да бъде увеличавана всяка седмица до максимум 20 mg/kg/ден с продължаващо ежеседмично изследване на нивата на фенилаланин в кръвта за период от един месец. През цялото време приемът на фенилаланин с храната трябва да се задържа на постоянно ниво.

Като задоволителен се определя отговор, който води до  $\geq 30\%$  намаление на нивото на фенилаланин в кръвта или до достигане на терапевтичните цели за нивото на фенилаланин в кръвта, зададени за отделния пациент от лекуващия лекар. Пациентите, които не успяват да достигнат това ниво на отговор в рамките на описания едномесечен пробен период, трябва да се смятат за неповлияващи се от лечението; тези пациенти не трябва да бъдат лекувани с Kuvan и прилагането на Kuvan трябва да се преустанови.

След установяване на отговор към лекарствения продукт дозата може да се адаптира в рамките на 5 до 20 mg/kg/ден в зависимост от отговора към терапията.

Препоръчва се изследване нивата на фенилаланин и тирозин в кръвта една или две седмици след всяка промяна на дозата и честото им проследяване след това под ръководството на лекуващия лекар. Пациентите на терапия с Kuvan трябва да спазват хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин и да се подлагат на периодична оценка на клиничното им състояние (напр. Проследяване на кръвните нива на фенилаланин и тирозин, прием на хранителни вещества и психомоторно развитие).

#### Специална популация

##### *Пациенти в старческа възраст*

Безопасността и ефикасността на Kuvan при пациенти на възраст над 65 години не са установени. Да се предписва с повишено внимание на пациенти в старческа възраст.

##### *Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане*

Безопасността и ефикасността на Kuvan при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност не са установени. Да се предписва с повишено внимание на такива пациенти.

##### *Педиатрична популация*

Дозировката е еднаква при възрастни, деца и юноши.

#### Начин на приложение

Kuvan трябва да се приема с храна, с цел подобряване на абсорбцията.

При пациенти с ФКУ Kuvan трябва да се приема като единична дневна доза и по едно и също време на денонощието, за предпочитане сутрин.

При пациенти с ВН4 дефицит общата дневна доза се разделя на 2 или 3 приема, разпределени през целия ден.

Разтворът трябва да се приеме в рамките на 30 минути след първоначалното разтваряне. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли след приложението.

##### *Пациенти с телесно тегло над 20 kg*

Съдържанието на сашетата трябва да се изсипе в 120 до 240 ml вода и да се бърка докато се разтвори.

##### *Деца с телесно тегло до 20 kg (използвайте само сашета от 100 mg прах)*

Мерителните устройства, необходими за прилагане при деца с телесно тегло до 20 kg (т.е. чашка с градуирани деления 20, 40, 60, 80 ml; спринцовки за перорални форми от 10 ml и 20 ml, с градуирани деления по 1 ml) не са включени в опаковката на Kuvan. Тези устройства се доставят на специализираните педиатрични центрове за вродени нарушения в метаболизма, за да се предоставят на болногледачите на пациентите.

Съответният брой сашета от 100 mg трябва да се разтворят в даден обем вода, както е описано в таблици 1-4 на базата на предписаната обща дневна доза.

Ако се налага да се приема само част от този разтвор, трябва да се използва спринцовка за перорални форми, за да се изтегли обемът разтвор, който трябва да се приложи. След това разтворът може да се прехвърли в друга чашка за прилагане на лекарствения продукт. За кърмачета може да се използва спринцовка за перорални форми. Спринцовка за перорални форми от 10 ml трябва да се използва за приложение на обеми  $\leq 10$  ml, а спринцовка за перорално перорални форми от 20 ml - за приложение на обеми  $> 10$  ml.

**Таблица 1: Таблица за прилагане на 2 mg/kg дневно при деца с тегло до 20 kg**

Тегло (kg)	Обща доза (mg/ден)	Брой сашета за разтваряне (само за количество на активното вещество 100 mg)	Обем на разтваряне (ml)	Обем на разтвора, който трябва да се приложи (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

\*Отразява обема на общата дневна доза.

Изхвърлете неизползвания разтвор до 30 минути след разтварянето на праха.

**Таблица 2: Таблица за прилагане на 5 mg/kg дневно при деца с тегло до 20 kg**

<b>Тегло (kg)</b>	<b>Обща доза (mg/ден)</b>	<b>Брой сашета за разтваряне (само за количество на активното вещество 100 mg)</b>	<b>Обем на разтваряне (ml)</b>	<b>Обем на разтвора, който трябва да се приложи (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

\*Отразява обема на общата дневна доза.

Изхвърлете неизползвания разтвор до 30 минути след разтварянето на праха.

Таблица 3: Таблица за прилагане на 10 mg/kg дневно при деца с тегло до 20 kg

Тегло (kg)	Обща доза (mg/ден)	Брой сашета за разтваряне (само за количество на активното вещество 100 mg)	Обем на разтваряне (ml)	Обем на разтвора, който трябва да се приложи (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

\*Отразява обема на общата дневна доза.

Изхвърлете неизползвания разтвор до 30 минути след разтварянето на праха.

Таблица 4: Таблица за прилагане на 20 mg/kg дневно при деца с тегло до 20 kg

Тегло (kg)	Обща доза (mg/ден)	Брой сашета за разтваряне (само за количество на активното вещество 100 mg)	Обем на разтваряне (ml)	Обем на разтвора, който трябва да се приложи (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

\*Отразява обема на общата дневна доза.

Изхвърлете неизползвания разтвор до 30 минути след разтварянето на праха.

За почистване, буталото трябва да се извади от тялото на спринцовката за перорални форми. Двете части на спринцовката за перорални форми и чашката трябва да се измият с топла вода и да се оставят да изсъхнат на въздух. Когато спринцовката за перорални форми изсъхне, буталото трябва да се постави отново в тялото. Спринцовката за перорални форми и чашката трябва да се съхраняват за следваща употреба.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Прием с храната

Пациентите на терапия с Kuvan трябва да спазват хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин и да преминават през периодична оценка на клиничното им състояние (напр. проследяване на кръвните нива на фенилаланин и тирозин, прием на хранителни вещества и психомоторно развитие).

## Ниски нива на фенилаланин и тирозин в кръвта

Продължителната или повтаряща се дисфункция на метаболитния път фенилаланин-тирозин-дихидрокси-L-фенилаланин (ДОРА) може да доведе до недостатъчен синтез на белтъци и невротрансмитери в организма. Продължителната експозиция на ниски нива на фенилаланин и тирозин в кръвта в кърмаческа възраст се свързва с нарушения в развитието на нервната система. Необходима е активна намеса за поддържане на приема на фенилаланин и на протеини с храната по време на терапията с Kuvan с оглед осигуряване на адекватен контрол на кръвните нива на фенилаланин и тирозин и хранителния баланс.

## Здравословни проблеми

По време на заболяване се препоръчва консултация с лекар, тъй като нивото на фенилаланин в кръвта може да се повиши.

## Конвулсивни нарушения

Необходимо е повишено внимание при предписване на Kuvan на пациенти, лекувани с леводопа. При едновременно приложение на леводопа и сапроптерин при пациенти с дефицит на ВН4 са наблюдавани случаи на гърчове, изостряне на гърчовата симптоматика, повишена възбудимост и раздразнителност (вж. точка 4.5).

## Прекратяване на лечението

Ребаунд ефект, дефиниран като повишаване на нивата на фенилаланин в кръвта над тези, регистрирани преди започване на терапията, може да възникне при спиране на лечението.

## Съдържание на калий

### *Kuvan 100 mg прах за перорален разтвор*

Този лекарствен продукт съдържа 0,3 mmol (12,6 mg) калий в саше. Това трябва да се има предвид от пациенти с намалена бъбречна функция или пациенти на хранителен режим с контролиран прием на калий.

### *Kuvan 500 mg прах за перорален разтвор*

Този лекарствен продукт съдържа 1,6 mmol (62,7 mg) калий в саше. Това трябва да се има предвид от пациенти с намалена бъбречна функция или пациенти на хранителен режим с контролиран прием на калий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Въпреки че не са правени проучвания за ефекта от едновременното въвеждане на инхибитори на дихидрофолатредуктазата (напр. метотрексат, триметоприм), съществува вероятност тези лекарствени продукти да окажат влияние върху метаболизма на ВН4. Препоръчва се внимание при прилагане на Kuvan едновременно с тези лекарствени продукти.

ВН4 е кофактор на синтетазата на азотния оксид. Препоръчва се внимателно прилагане на Kuvan едновременно с лекарствени продукти, които предизвикват вазодилатация, включително и тези с локално приложение, посредством повлияване на метаболизма или действието на азотния оксид (NO), включително класически NO-донори (напр. глицерил тринитрат (GTN), изосорбид динитрат (ISDN), нитропрусид натрий (SNP), молсидомин), инхибитори на фосфодиестеразата тип 5 (PDE-5) и миноксидил.

Kuvan трябва да се прилага внимателно при пациенти, които се лекуват с леводопа. При пациенти с ВН4 дефицит са наблюдавани случаи на гърчове, изостряне на гърчовата симптоматика, повишена възбудимост и раздразнителност при едновременно приложение на леводопа и сапроптерин.

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Има ограничени данни от употребата на Kuvan при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие.

Наличните данни за свързания със заболяването риск за майката и/или зародиша и плода от Колаборативното проучване за фенилкетонурия при майките (*Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) на неголям брой бременности и живи раждания (от 300 до 1 000) при засегнати от ФКУ жени показват, че неконтролираните нива на фенилаланин над 600  $\mu\text{mol/l}$  са свързани с много висока честота на неврологични, сърдечни и растежни аномалии, и лицев дисморфизъм.

Поради тази причина нивата на фенилаланин в кръвта на майката подлежат на строг контрол преди и по време на бременността. Липсата на стриктен контрол върху майчините фенилаланинови нива преди и по време на бременността може да навреди на майката и на плода. Ограничаване на приемания с храната фенилаланин под лекарски надзор преди и по време на бременността е терапия на първи избор при тази група пациенти.

Към прилагане на Kuvan трябва да се прибегва само ако строгият контрол на хранителния режим не води до достатъчно намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта. На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

### Кърмене

Не е известно дали сапроптерин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Kuvan не трябва да се прилага в периода на кърмене.

### Фертилитет

При предклиничните проучвания не са наблюдавани ефекти на сапроптерин върху фертилитета при мъжки и женски животни.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Kuvan не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

Нежелани реакции се наблюдават при приблизително 35% от 579 пациенти на възраст 4 и повече години, лекувани със сапроптерин дихидрохлорид (5 до 20 mg/kg/ден) в хода на клиничните проучвания на Kuvan. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие и хрема.

В едно допълнително клинично проучване, нежелани реакции се наблюдават при приблизително 30% от 27 деца на възраст под 4 години, лекувани със сапроптерин дихидрохлорид (10 или 20 mg/kg/ден). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са „понижени нива на аминокиселините” (хипофенилаланинемия), повръщане и ринит.



## Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

В хода на основните клинични проучвания и от постмаркетинговия опит с Kuvan са идентифицирани следните нежелани лекарствени реакции:

За използваната по-долу терминология за честотата важат следните определения:  
много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

В рамките на всяка група нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

### Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: Реакции на свръхчувствителност (включително сериозни алергични реакции) и обрив

### Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Хипофенилаланинемия

### Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много чести: Ринорея

Чести: Фаринголарингеална болка, назална конгестия, кашлица

### Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диария, повръщане, коремна болка, диспепсия, гадене

С неизвестна честота: Гастрит, езофагит

### Педиатрична популация

Честотата, типът и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца по същество са сходни с тези при възрастни.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Съобщава се за случаи на главоболие и замаяност след прием на сапроптерин дихидрохлорид над препоръчителната максимална доза от 20 mg/kg/ден. Терапията при предозиране трябва да се определя от симптомите. При проучване с единична супратерапевтична доза от 100 mg/kg (5 пъти максималната препоръчителна доза) е установено скъсяване на QT-интервала (-8,32 msec); това трябва да се вземе предвид при лечението на пациенти със скъсен QT интервал (напр. пациенти с наследствен синдром на скъсен QT-интервал).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма; разни продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, АТС код: A16AX07

#### Механизъм на действие

Хиперфенилаланинемията (НРА) се диагностицира като патологично повишаване нивата на фенилаланин в кръвта и обикновено се причинява от автозомно-рецесивни мутации в гените, кодиращи ензима фенилаланинхидроксилаза (при фенилкетонурия, ФКУ) или ензимите, ангажирани в биосинтеза или регенерацията на 6R-тетрахидробиоптерин (6R-BH4) (при BH4 дефицит). С понятието BH4 дефицит се означават група нарушения, причинявани от мутации или делеции на гените, кодиращи един от петте ензима, участващи в биосинтеза или рециклирането на BH4. И в двата случая фенилаланинът не може ефективно да бъде трансформиран в аминокиселината тирозин, което води до повишени нива на фенилаланин в кръвта.

Сапроптерин е синтетичен аналог на природния продукт 6R-BH4, който представлява кофактор на хидроксилазите за фенилаланин, тирозин и триптофан.

Причината за прилагането на Kuvan при пациенти с ФКУ, подпадащи се на отговор към BH4, е да повиши активността на дефектната фенилаланинхидроксилаза и по този начин да ускори или запази оксидативния метаболизъм на фенилаланин, който е достатъчен за намаляване или поддържане на фенилаланиновите нива в кръвта, да предотврати или намали по-нататък натрупването на фенилаланин и да завиши поносимостта към приема на фенилаланин с храната. Причината за прилагането на Kuvan при пациенти с BH4-дефицит е попълване на дефицитните нива на BH4, като по този начин се възстановява активността на фенилаланин-хидроксилазата.

#### Клинична ефикасност

Фаза III на Програмата за клинично разработване на Kuvan включва две рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания върху пациенти с фенилкетонурия. Резултатите от тези изследвания разкриват ефективността на Kuvan за намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта и увеличаване на поносимостта към прием на фенилаланин с храната.

При 88 пациенти с недостатъчно контролирана фенилкетонурия, които при скрининга са със завишени нива на фенилаланин в кръвта, приемът на сапроптерин дихидрохлорид в доза 10 mg/kg/ден води до значително намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта в сравнение с плацебо. Изходните нива на фенилаланин в кръвта при групата с Kuvan и плацебо групата са сходни, със средна стойност  $\pm$  SD изходни нива на фенилаланин в кръвта съответно от  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$  и  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$ . Средното намаление  $\pm$  SD от изходното ниво в нивото на фенилаланин в кръвта в края на 6-седмичния период на проучването е  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$  за пациентите със сапроптерин (n=41) в сравнение с повишаване от  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$  при плацебо групата (n=47) ( $p < 0,001$ ). При пациентите с изходни нива на фенилаланин в кръвта  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$  41,9% (13/31) от лекуваните със сапроптерин и 13,2% (5/38) от получаващите плацебо са с нива на фенилаланин в кръвта  $< 600 \mu\text{mol/l}$  в края на 6-седмичния период на проучването ( $p=0,012$ ).

В отделно 10-седмично плацебо контролирано проучване 45 пациенти с фенилкетонурия с нива на фенилаланин в кръвта, контролирани с помощта на стабилен хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин (фенилаланин в кръвта  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$  при включване в проучването), са рандомизирани в съотношение 3:1 за лечение със сапроптерин дихидрохлорид в доза 20 mg/kg/ден (n=33) или прием на плацебо (n=12). След третата седмица на терапия със

сапроптерин дихидрохлорид 20 mg/kg/ден се наблюдава значително намаляване на нивото на фенилаланин в кръвта; средното  $\pm$  SD намаление от изходното ниво за стойностите на фенилаланин в кръвта в рамките на тази група е  $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). След края на третата седмица пациентите от групата със сапроптерин и плацебо групата продължават хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин, а приемът на фенилаланин с храната е увеличен или намален с помощта на стандартни фенилаланинови добавки, с цел поддържане стойности на фенилаланин в кръвта  $< 360 \mu\text{mol/l}$ . Наблюдава се съществено различие в поносимостта към приемания с храната фенилаланин в групата на терапия със сапроптерин в сравнение с плацебо групата. Средното  $\pm$  SD нарастване на поносимостта на приемания с храната фенилаланин е  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/ден}$  за групата на терапия със сапроптерин дихидрохлорид при доза 20 mg/kg/ден, в сравнение с  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/ден}$  за плацебо групата ( $p = 0,006$ ). За групата на терапия със сапроптерин средната  $\pm$  SD обща поносимост към приемания с храната фенилаланин е  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/ден}$  по време на терапия със сапроптерин дихидрохлорид при доза 20 mg/kg/ден, в сравнение с  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/ден}$  преди терапията.

### Педиатрична популация

Безопасността, ефикасността и популационната фармакокинетика на Kuvan са проучени при педиатрични пациенти на възраст  $< 7$  години в две открити проучвания.

Първото проучване е било многоцентрово, открито, рандомизирано, контролирано проучване при деца на възраст  $< 4$  години с потвърдена диагноза ФКУ. 56 педиатрични пациенти с ФКУ, на възраст  $< 4$  години, са рандомизирани 1:1 да получават или 10 mg/kg/ден Kuvan във връзка с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин ( $n=27$ ), или само хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин ( $n=29$ ) в продължение на 26-седмичния период на проучването.

Било е предвидено при всички пациенти да се поддържат нива на фенилаланин в кръвта в граници 120-360  $\mu\text{mol/l}$  (определени като  $\geq 120$  до  $< 360 \mu\text{mol/l}$ ) чрез контролиран прием с храната по време на 26-седмичния период на проучването. Ако след приблизително 4 седмици поносимостта на пациентите към фенилаланин не се е повишила с  $> 20\%$  спрямо изходното ниво, дозата на Kuvan е била увеличена с една стъпка до 20 mg/kg/ден.

Резултатите от това проучване доказват, че ежедневното прилагане на 10 или 20 mg/kg/ден Kuvan във връзка с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин, води до статистически значимо подобрение в поносимостта към приемания с храната фенилаланин в сравнение с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин самостоятелно, докато нивата на фенилаланин в кръвта се поддържат в таргетните граници ( $\geq 120$  до  $< 360 \mu\text{mol/l}$ ). Коригираната средна поносимост към приемания с храната фенилаланин в групата на Kuvan във връзка с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин е  $80,6 \text{ mg/kg/ден}$  и е статистически значимо по-голяма ( $p < 0,001$ ) от коригираната средна поносимост към приемания с храната фенилаланин в групата само на хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин ( $50,1 \text{ mg/kg/ден}$ ). В периода на продължение на клиничното проучване пациентите поддържат поносимост към приемания с храната фенилаланин, докато са на лечение с Kuvan във връзка с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин, демонстрирайки трайна полза в течение на 3,5 години.

Второто проучване е било многоцентрово, неконтролирано, открито проучване, предназначено да оцени безопасността и ефекта върху запазването на неврокогнитивната функция на Kuvan 20 mg/kg/ден в комбинация с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин при деца с ФКУ на възраст под 7 години при включване в проучването. В Част 1 от проучването (4 седмици) е оценен отговорът на пациентите към Kuvan; в Част 2 от проучването (до 7 години проследяване) е оценена неврокогнитивната функция чрез подходящи за възрастта критерии и е наблюдавана безопасността при дългосрочна употреба при пациенти с отговор към Kuvan. Пациенти с вече съществуващи когнитивни увреждания ( $\text{IQ} < 80$ ) са изключени от проучването. Деветдесет и трима пациенти са включени в Част 1 и 65 пациенти са включени в Част 2, от

които 49 (75%) пациенти са завършили проучването и 27 (42%) пациенти са предоставили пълномащабни IQ (FSIQ) данни в година 7.

Средните показатели за контрол на хранителния режим (Mean Indices of Dietary Control) са поддържани между 133  $\mu\text{mol/l}$  и 375  $\mu\text{mol/l}$  фенилаланин в кръвта за всички възрастови групи във всички времеви точки. На изходно ниво средният Bayley-III скор (102, SD=9,1, n=27), WPPSI-III скорът (101, SD=11, n=34) и WISC-IV скорът (113, SD=9,8, n=4) са попадали в рамките на средните стойности за нормативната популация.

Сред 62 пациенти с минимум две FSIQ оценки долната граница на доверителен интервал от 95% на средната промяна за период средно 2 години е била -1,6 точки, в рамките на клинично очакваната вариация от  $\pm 5$  точки. Не са идентифицирани допълнителни нежелани реакции при дългосрочна употреба на Kuvan за средна продължителност от 6,5 години при деца на възраст под 7 години при включване в проучването.

Направени са ограничен брой проучвания при пациенти под 4-годишна възраст с ВН4 дефицит, при които е използван друг препарат на същото активно вещество (сапроптерин) или нерегистриран препарат на ВН4.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Сапроптерин се абсорбира след перорално приложение на разтворената таблетка и достига максимална концентрация в кръвта ( $C_{\text{max}}$ ) 3 до 4 часа след приемане на дозата на гладно. Скоростта и степента на абсорбция на сапроптерин се повлиява от приема на храна. Абсорбцията на сапроптерин е по-висока след прием на висококалорична храна, с високо съдържание на мазнини, в сравнение с прием на гладно, 4 до 5 часа след приемането води до достигане средно на 40 – 85% по-високи максимални концентрации в кръвта.

Абсолютната бионаличност или бионаличността при хора след прием през устата остава неизвестна.

### Разпределение

В хода на неклинични проучвания сапроптерин се разпределя предимно в бъбреците, надбъбречните жлези и черния дроб, съгласно измерените концентрации на общия или намаления биооптерин. При плъхове след въвеждане на маркиран с радиоактивен изотоп сапроптерин радиоактивността преминава във фетусите. При плъхове се наблюдава излъчване на общия биооптерин в млякото след интравенозно въвеждане. При пероралното въвеждане обаче не се наблюдава нарастване на концентрациите на общия биооптерин нито във фетусите, нито в млякото при плъхове след прием през устата на 10 mg/kg сапроптерин дихидрохлорид.

### Биотрансформация

Сапроптерин дихидрохлорид се метаболизира основно в черния дроб до дихидробиоптерин и биооптерин. Тъй като сапроптерин дихидрохлорид е синтетичен вариант на срещания в природата 6R-ВН4, може логично да се очаква да претърпява същия метаболизъм, включително и регенериране на 6R-ВН4.

### Елиминиране

След интравенозно въвеждане при плъхове сапроптерин дихидрохлорид се екскретира основно чрез урината. След перорален прием излъчването е предимно с фецеса, като малка част се екскретира и с урината.

## Популационна фармакокинетика

Популационният фармакокинетичен анализ на резултатите за сапроптерин, включващ пациенти от раждането до 49-годишна възраст показва, че телесното тегло е единствената ковариата със съществено влияние върху клирънса или обема на разпределение.

## Взаимодействия с лекарства

### *In vitro* проучвания

*In vitro* сапроптерин не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5, нито индуцира CYP1A2, 2B6 или 3A4/5.

На база на *in vitro* проучване е установен потенциал сапроптерин дихидрохлорид да инхибира Р-гликопротеина (Р-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) в червата при терапевтични дози. Необходима е по-висока концентрация на Kuvan в червата за инхибиране на BCRP, отколкото за инхибиране на Р-gp, тъй като потенциалът за инхибиране на BCRP в червата (IC<sub>50</sub>=267 µM) е по-нисък, отколкото за Р-gp (IC<sub>50</sub>=158 µM).

### *In vivo* проучвания

При здрави участници приложението на единична доза Kuvan при максимална терапевтична доза 20 mg/kg няма ефект върху фармакокинетиката на единична доза дигоксин (Р-gp субстрат), приложен съпътстващо. На базата на *in vitro* и *in vivo* резултати едновременното приложение на Kuvan е малко вероятно да увеличи системната експозиция на лекарства, които са субстрати на BCRP.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск при хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност (ЦНС, дихателна, сърдечно-съдова и пикочно-полова системи) и репродуктивна токсичност.

Повишена честота на измененията в бъбречната хистоморфология (базофилия на събирателните каналчета) се наблюдава при плъхове след хроничен перорален прием на сапроптерин дихидрохлорид, при експозиции, равни на или малко по-високи от максимално препоръчителната доза при хора.

Сапроптерин е със слаба мутагенна активност в бактериалните клетки, а при клетките на белия дроб и яйчиците на китайски хамстер се наблюдава увеличаване на хромозомните аберации. Все пак обаче сапроптерин не проявява генотоксичност при *in vitro* теста с човешки лимфоцити, както и при *in vivo* micronucleus теста при мишки.

При проучване върху карциногенността при мишки след перорален прием на дози до 250 mg/kg/ден (12,5 до 50 пъти надхвърлящи терапевтичния дозов интервал при хората) не се наблюдава туморогенна активност.

Повръщане се наблюдава както в проучванията за фармакологичната безопасност, така и за токсичността при многократно прилагане. Смята се, че повръщането е свързано с рН на разтвора, съдържащ сапроптерин.

Няма категорични данни за тератогенно действие при плъхове и зайци при прилагане на дози, приблизително 3 и 10 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза при хора, изчислени на базата на телесната повърхност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол (E421)  
Калиев цитрат (E332)  
Сукралоза (E955)  
Аскорбинова киселина (E300)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Саше от полиетилен терефталат, алуминий, полиетилен ламинат, топлинно запечатано от четирите страни. В ъгъла на сашето има прорез за откъсване, за да се улесни отварянето.

Всяка картонена опаковка съдържа 30 сашета.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### Предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### Предпазни мерки при работа

След разтваряне на Kuvan прах за перорален разтвор във вода разтворът е бистър, безцветен до жълт. За указания за употреба вижте точка 4.2

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 2 декември 2008 г.

Дата на последно подновяване: 2 декември 2013 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**



## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ирландия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ВЪРХУ ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Киван 100 mg разтворими таблетки  
Сапроптерин дихидрохлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка разтворима таблетка съдържа 100 mg сапроптерин дихидрохлорид (еквивалентни на 77 mg сапроптерин).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 разтворими таблетки  
120 разтворими таблетки  
240 разтворими таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорална употреба след разтваряне.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Всяка бутилка Киван съдържа малка пластмасова капсула със сушител (силикагел). Не поглъщайте капсулата, нито съдържанието ѝ.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/481/001

EU/1/08/481/002

EU/1/08/481/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kuvan

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Kuvan 100 mg прах за перорален разтвор  
Kuvan 500 mg прах за перорален разтвор  
Сапроптерин дихидрохлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяко саше съдържа 100 mg сапроптерин дихидрохлорид (еквивалентни на 77 mg сапроптерин).  
Всяко саше съдържа 500 mg сапроптерин дихидрохлорид (еквивалентни на 384 mg сапроптерин).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Това лекарство съдържа калиев цитрат (E332). Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 сашета

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Да се разтвори преди употреба. Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Сашета за еднократна употреба.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kuvan 100 mg  
Kuvan 500 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**САШЕ 100 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Kuvan 100 mg прах за перорален разтвор  
Сапроптерин дихидрохлорид

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Перорално приложение

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**САШЕ 500 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Kuvan 500 mg прах за перорален разтвор  
Сапроптерин дихидрохлорид

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### **Kuvan 100 mg разтворими таблетки**

Сапроптерин дихидрохлорид  
(Sapropterin dihydrochloride)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Kuvan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kuvan
3. Как да приемате Kuvan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kuvan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Kuvan и за какво се използва**

Kuvan съдържа активното вещество сапроптерин, което е синтетичен аналог на вещество, което се среща в човешкия организъм и което се нарича тетрахидробиоптерин (BH4). Организмът се нуждае от BH4, за да усвои аминокиселината фенилаланин с цел да изгради друга аминокиселина, наречена тирозин.

Kuvan се използва за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) или фенилкетонурия (ФКУ) при пациенти от всички възрасти. ХФА и ФКУ са вследствие на по-високи от нормалните нива на фенилаланин в кръвта, които могат да предизвикат увреждания. Kuvan намалява тези нива при някои пациенти, които се повлияват от лечение с BH4, и може да увеличи количеството фенилаланин, който може да бъде приеман с храната.

Това лекарство се използва и за лечение на наследствено заболяване, известно като BH4 дефицит при пациенти от всички възрасти, при което организмът не може да произведе достатъчно количество BH4. Поради много ниските нива на BH4 фенилаланинът не може да се използва правилно и неговите нива нарастват до патологични размери. Като замества именно молекулата BH4, която организмът не може да произведе, Kuvan намалява вредата от прекалено високите нива на фенилаланин в кръвта и увеличава поносимостта към приема на фенилаланин с храната.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kuvan**

##### **Не приемайте Kuvan**

Ако сте алергични към сапроптерин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Kuvan, особено в следните случаи:

- ако сте на 65 или повече години;
- ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб;
- ако в момента имате заболяване; препоръчва се консултация с лекар по време на боледуване, тъй като нивата на фенилаланин в кръвта могат да нараснат;
- ако имате предразположение към гърчове.

Докато приемате Kuvan, Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да проверява нивата на фенилаланин и тирозин в нея, и може да прецени да промени или дозата на Kuvan, или хранителния Ви режим, ако е необходимо.

Трябва да продължавате с хранителния режим както Ви е препоръчал лекарят. Не променяйте начина си на хранене, без да се консултирате с Вашия лекар. Дори и да приемате Kuvan, ако нивата на фенилаланин в кръвта Ви не са добре контролирани, можете да развиете тежки неврологични проблеми. Вашият лекар трябва да продължи да проследява често нивата на фенилаланин в кръвта Ви по време на лечение с Kuvan, **за да се увери, че те не са прекалено високи или прекалено ниски.**

### **Други лекарства и Kuvan**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. По-специално трябва да информирате Вашия лекар ако използвате:

- леводопа (използван за лечение на Паркинсонова болест)
- лекарства за лечение на рак (напр. метотрексат)
- лекарства за лечение на бактериални инфекции (напр. триметоприм)
- лекарства, причиняващи разширяване на кръвоносните съдове, (като глицерил тринитрат (GTN), изосорбид динитрат (ISDN), нитропрусид натрий (SNP), молсидомин, миноксидил).

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако сте бременна, Вашият лекар ще Ви обясни как правилно да контролирате нивата на фенилаланин. Ако контролът не е стриктен преди или когато забременеете, това може да е вредно за Вас и бебето Ви. Вашият лекар ще проследява ограничаването на приема на фенилаланин с храната преди и по време на бременността.

Ако строгият хранителен режим не доведе до достатъчно понижение на количеството на фенилаланин в кръвта Ви, Вашият лекар ще прецени дали трябва да приемате това лекарство.

Не трябва да приемате това лекарство, ако кърмите.

### **Шофиране и работа с машини**

Не се очаква Kuvan да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

### **Важна информация относно някои от съставките на Kuvan**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Kuvan**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

### **Прилагане при ФКУ**

Препоръчителната начална доза на Kuvan при пациенти с ФКУ е 10 mg за всеки kg телесно тегло. Приемайте Kuvan като еднократна дневна доза с храна за повишаване на абсорбцията и по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутринта. Вашият лекар може да адаптира дозата Ви, обикновено между 5 и 20 mg на kg телесно тегло дневно, в зависимост от Вашето състояние.

### **Прилагане при ВН4 дефицит**

Препоръчителната начална доза на Kuvan при пациенти с ВН4 дефицит е 2 до 5 mg/kg телесно тегло. Приемайте Kuvan с храна за повишаване на абсорбцията. Разделяйте общата дневна доза на 2 или 3 приема в рамките на деня. Вашият лекар може да адаптира дозата Ви до 20 mg на kg телесно тегло дневно в зависимост от Вашето състояние.

**На таблицата по-долу е посочен пример за изчисляване на подходящата доза.**

Телесно тегло (kg)	Брой таблетки от 100 mg (доза 10 mg/kg)	Брой таблетки от 100 mg (доза 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

### **Начин на приложение**

При пациенти с ФКУ общата дневна доза се приема веднъж дневно по едно и също време на денонощието, за предпочитане сутрин.

При пациенти с ВН4 дефицит общата дневна доза се разделя на 2 или 3 приема в рамките на деня.

#### Употреба при всички пациенти

Поставете предписания брой таблетки в стъклена или порцеланова чаша, пълна с вода, точно както е описано по-долу, и разбъркайте докато се разтворят.

Може да минат няколко минути, преди таблетките да се разтворят. Ако искате таблетките да се разтворят по-бързо, може да ги разтрошите. В разтвора може да се забелязват твърди частици с малки размери, но това няма отношение към ефективността на лекарството. Изпийте приготвения разтвор на Kuvan с храна в рамките на 15 до 20 минути след приготвянето му.

Не поглъщайте капсулата със сушителя, която се намира в бутилката.

#### *Употреба при пациенти с телесно тегло над 20 kg*

Поставете таблетките в стъклена или порцеланова чаша (120 до 240 ml), пълна с вода, и бъркайте докато се разтворят.

#### *Употреба при деца с телесно тегло до 20 kg*

Дозата е базирана на телесното тегло. Тя ще се променя с възрастта на Вашето дете. Вашият лекар ще Ви уведоми за:

- броя на необходимите таблетки Kuvan за една доза
- количеството вода, необходимо за приготвяне на една доза Kuvan
- количеството разтвор, което трябва да дадете на Вашето дете за предписаната му доза

Вашето дете трябва да изпива разтвора с храна.

Давайте на Вашето дете предписаното количество разтвор в рамките на 15 до 20 минути след разтварянето. Ако не можете да му дадете дозата в рамките на 15 до 20 минути след разтварянето на таблетките, ще трябва да разтворите нова доза, тъй като неизползваният разтвор не трябва да се приема по-късно от 20 минути след приготвянето му.

*Всичко необходимо, за да пригответе и да дадете на Вашето дете дозата Kuvan*

- необходимият брой таблетки Kuvan за една доза
- мерителна чашка (за лекарства) – градуирана, с деления за 20, 40, 60 и 80 ml
- стъклена или друга чаша
- малка лъжичка или чиста бъркалка
- спринцовка за перорални форми (с градуирани деления по 1 ml) (спринцовка от 10 ml за приложение на обеми  $\leq 10$  ml или спринцовка от 20 ml за приложение на обеми  $> 10$  ml)

Помолете Вашия лекар за мерителна чашка за разтваряне на таблетките и спринцовка за перорални форми от 10 ml или 20 ml, ако не разполагате с такива.

*Стъпки за приготвяне и приемане на Вашата доза:*

- Поставете предписания брой таблетки в мерителната чашка. Налейте количеството вода в мерителната чашка, както е указано от Вашия лекар (напр. Вашият лекар Ви е казал да използвате 20 ml за разтваряне на една таблетка Kuvan). Проверете, за да се уверите, че количеството течност отговаря на количеството, което Вашият лекар Ви е казал. Разбъркайте с малката лъжичка или чистата бъркалка, докато таблетките се разтворят.
- Ако Вашият лекар Ви е казал да прилагате само част от разтвора, поставете върха на спринцовката за перорални форми в мерителната чашка. Бавно издърпайте назад буталото, за да изтеглите указаното от Вашия лекар количество.
- Прехвърлете разтвора, като натиснете бавно буталото, докато цялото количество разтвор в спринцовката за перорални форми се прехвърли в чашата за прилагане на лекарството (например, ако Вашият лекар Ви е казал да разтворите две таблетки Kuvan в 40 ml вода и да дадете 30 ml на Вашето дете, Вие трябва да използвате спринцовката за перорални форми от 20 ml два пъти, за да изтеглите 30 ml (напр. 20 ml + 10 ml) от разтвора и да го прехвърлите в чашата за прилагане на лекарството). Използвайте спринцовка за перорални форми от 10 ml за приложение на обеми  $\leq 10$  ml или спринцовка за перорални форми от 20 ml за приложение на обеми  $> 10$  ml.
- Ако Вашето бебе е твърде малко да пие от чаша, Вие може да дадете разтвора със спринцовката за перорални форми. Изтеглетe предписания обем от приготвения разтвор в мерителната чашка и поставете върха на спринцовката за перорални форми в устата на Вашето бебе. Насочете върха на спринцовката за перорални форми към едната буза. Бавно натиснете буталото, за да изтича малко по малко, докато дадете цялото количество разтвор от спринцовката за перорални форми.
- Изхвърлете цялото количество останал разтвор. Извадете буталото от тялото на спринцовката за перорални форми. Измийте двете части на спринцовката за перорални форми и мерителната чашка с топла вода и ги оставете да изсъхнат на въздух. Когато спринцовката за перорални форми изсъхне, поставете буталото обратно в тялото. Съхранявайте спринцовката за перорални форми и мерителната чашка за следваща употреба.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Kuvan**

Ако приемете повече от предписаното количество Kuvan, може да получите нежелани реакции, които могат да включват главоболие и замаяност. Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемете повече от предписаното количество Kuvan.

### **Ако сте пропуснали да приемете Kuvan**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата доза в обичайното време.

### **Ако сте спрели приема на Kuvan**

Не спирайте да приемате Kuvan, без предварително да сте обсъдили това с Вашия лекар, тъй като нивата на фенилаланин в кръвта Ви могат да нараснат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщава се за няколко случая на алергични реакции (като кожен обрив и сериозни реакции). Честотата им е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Ако получите зачервени, сърбящи, надигнати участъци (уртикария), хрема, ускорен или неравномерен пулс, подуване на езика и гърлото, кихане, хриптене, сериозно затруднение в дишането или замаяност, е възможно да сте получили сериозна алергична реакция към лекарството. Ако забележите такива признаци, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

Главоболие и хрема.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Възпалено гърло, запушен нос, кашлица, диария, повръщане, стомашни болки, твърде ниска нива на фенилаланин при изследване на кръвта, лошо храносмилане и гадене (вж. точка 2: „Предупреждения и предпазни мерки“).

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Гастрит (възпаление на лигавицата на стомаха), езофагит (възпаление на лигавицата на хранопровода).

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Kuvan**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и кутията след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Kuvan**

- Активното вещество е сапроптерин дихидрохлорид. Всяка таблетка съдържа 100 mg сапроптерин дихидрохлорид (еквивалентни на 77 mg сапроптерин).
- Другите съставки са манитол (E421), безводен калциев хидрогенфосфат, кросповидон тип А, аскорбинова киселина (E300), натриев стеарилфумарат и рибофлавин (E101).

### **Как изглежда Kuvan и какво съдържа опаковката**

Kuvan 100 mg разтворими таблетки са почти бели до бледожълти на цвят с надпис „177“ от едната страна.

Той се предлага в бутилки със запушалки, защитени срещу отваряне от деца, от по 30, 120 или 240 разтворими таблетки. Всяка бутилка съдържа малка пластмасова капсула със сушител (силикагел).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ирландия

### **Производител**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ирландия

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}**

### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.



## Листовка: информация за пациента

### **Kuvan 100 mg прах за перорален разтвор**

Сапроптерин дихидрохлорид  
(Sapropterin dihydrochloride)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Kuvan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kuvan
3. Как да приемате Kuvan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kuvan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Kuvan и за какво се използва**

Kuvan съдържа активното вещество сапроптерин, което е синтетичен аналог на вещество, което се среща в човешкия организъм и което се нарича тетрахидробиоптерин (BH4). Организмът се нуждае от BH4, за да усвои аминокиселината фенилаланин с цел да изгради друга аминокиселина, наречена тирозин.

Kuvan се използва за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) или фенилкетонурия (ФКУ) при пациенти от всички възрасти. ХФА и ФКУ са вследствие на по-високи от нормалните нива на фенилаланин в кръвта, които могат да предизвикат увреждания. Kuvan намалява тези нива при някои пациенти, които се повлияват от лечение с BH4, и може да увеличи количеството фенилаланин, който може да бъде приеман с храната.

Това лекарство се използва и за лечение на наследствено заболяване, известно като BH4 дефицит при пациенти от всички възрасти, при което организмът не може да произведе достатъчно количество BH4. Поради много ниските нива на BH4 фенилаланинът не може да се използва правилно и неговите нива нарастват до патологични размери. Като замества именно молекулата BH4, която организмът не може да произведе, Kuvan намалява вредата от прекалено високите нива на фенилаланин в кръвта и увеличава поносимостта към приема на фенилаланин с храната.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kuvan**

##### **Не приемайте Kuvan**

- ако сте алергични към сапроптерин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

## Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Kuvan, особено в следните случаи:

- ако сте на 65 или повече години;
- ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб;
- ако в момента имате заболяване; препоръчва се консултация с лекар по време на боледуване, тъй като нивата на фенилаланин в кръвта могат да нараснат;
- ако имате предразположение към гърчове.

Докато приемате Kuvan, Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да проверява нивата на фенилаланин и тирозин в нея, и може да прецени да промени или дозата на Kuvan, или хранителния Ви режим, ако е необходимо.

Трябва да продължавате с хранителния режим както Ви е препоръчал лекарят. Не променяйте начина си на хранене, без да се консултирате с Вашия лекар. Дори и да приемате Kuvan, ако нивата на фенилаланин в кръвта Ви не са добре контролирани, можете да развиете тежки неврологични проблеми. Вашият лекар трябва да продължи да проследява често нивата на фенилаланин в кръвта Ви по време на лечение с Kuvan, **за да се увери, че те не са прекалено високи или прекалено ниски.**

## Други лекарства и Kuvan

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. По-специално трябва да информирате Вашия лекар ако използвате:

- леводопа (използван за лечение на Паркинсонова болест)
- лекарства за лечение на рак (напр. метотрексат)
- лекарства за лечение на бактериални инфекции (напр. триметоприм)
- лекарства, причиняващи разширяване на кръвоносните съдове, (като глицерил тринитрат (GTN), изосорбид динитрат (ISDN), нитропрусид натрий (SNP), молсидомин, миноксидил).

## Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако сте бременна, Вашият лекар ще Ви обясни как правилно да контролирате нивата на фенилаланин. Ако контролът не е стриктен преди или когато забременеете, това може да е вредно за Вас и бебето Ви. Вашият лекар ще проследява ограничаването на приема на фенилаланин с храната преди и по време на бременността.

Ако строгият хранителен режим не доведе до достатъчно понижение на количеството на фенилаланин в кръвта Ви, Вашият лекар ще прецени дали трябва да приемате това лекарство.

Не трябва да приемате това лекарство, ако кърмите.

## Шофиране и работа с машини

Не се очаква Kuvan да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

## Kuvan съдържа калиев цитрат (E332)

Това лекарство съдържа 0,3 mmol (12,6 mg) калий в саше. Това трябва да се има предвид от пациенти с намалена бъбречна функция или пациенти на хранителен режим с контролиран прием на калий.

### 3. Как да приемате Kuvan

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

#### Прилагане при ФКУ

Препоръчителната начална доза на Kuvan при пациенти с ФКУ е 10 mg за всеки kg телесно тегло. Приемайте Kuvan като еднократна дневна доза с храна за повишаване на абсорбцията и по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутринта. Вашият лекар може да адаптира дозата Ви, обикновено между 5 и 20 mg на kg телесно тегло дневно, в зависимост от Вашето състояние.

#### Прилагане при ВН4 дефицит

Препоръчителната начална доза на Kuvan при пациенти с ВН4 дефицит е 2 до 5 mg/kg телесно тегло. Приемайте Kuvan с храна за повишаване на абсорбцията. Разделяйте общата дневна доза на 2 или 3 приема в рамките на деня. Вашият лекар може да адаптира дозата Ви до 20 mg на kg телесно тегло дневно в зависимост от Вашето състояние.

На таблицата по-долу е посочен пример за изчисляване на подходящата доза.

Телесно тегло (kg)	Брой сашета по 100 mg (доза 10 mg/kg)	Брой сашета по 100 mg (доза 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8

#### Начин на приложение

При пациенти с ФКУ общата дневна доза се приема веднъж дневно по едно и също време на денонощието, за предпочитане сутрин.

При пациенти с ВН4 дефицит общата дневна доза се разделя на 2 или 3 приема в рамките на деня.

#### Употреба при пациенти с телесно тегло над 20 kg

Трябва да сте сигурни каква доза Kuvan прах е предписал Вашият лекар. При по-високи дози, Вашият лекар може да предпише и Kuvan прах за перорален разтвор от 500 mg. Трябва да сте сигурни дали за приготвяне на Вашата доза трябва да използвате сашета Kuvan прах за перорален разтвор от 100 mg, или и двете лекарства. Отваряйте сашетата само когато сте готови да ги използвате.

#### *Приготвяне на сашетата*

- Отворете сашето Kuvan прах за перорален разтвор, като сгънете и скъсате или срежете по пунктираната линия в горния десен ъгъл на сашето.
- Изсипете съдържанието от всички сашета в 120 ml до 240 ml вода. След разтваряне на Kuvan прах във вода разтворът трябва да е бистър, безцветен до жълт.

#### *Приемане на лекарството*

- Изпийте разтвора в рамките на 30 минути.

#### Употреба при деца с телесно тегло до 20 kg

За деца с телесно тегло до 20 kg използвайте само сашета Kuvan от 100 mg.

Дозата е базирана на телесното тегло. Тя ще се променя с възрастта на Вашето дете. Вашият лекар ще Ви уведоми за:

- необходимия брой сашета Kuvan от 100 mg за една доза
- количеството вода, необходимо за приготвяне на една доза Kuvan
- количеството разтвор, което трябва да дадете на Вашето дете за предписаната му доза

Вашето дете трябва да изпива разтвора с храна.

Давайте на Вашето дете предписаното количество разтвор в рамките на 30 минути след разтварянето. Ако не можете да му дадете дозата в рамките на 30 минути след разтварянето на праха, ще трябва да разтворите нова доза, тъй като неизползваният разтвор не трябва да се приема по-късно от 30 минути след приготвянето му.

*Всичко необходимо, за да пригответе и да дадете на Вашето дете дозата Kuvan*

- необходимият брой сашета Kuvan от 100 mg за една доза
- мерителна чашка (за лекарства) – градуирана, с деления за 20, 40, 60 и 80 ml
- стъклена или друга чаша
- малка лъжичка или чиста бъркалка
- спринцовка за перорални форми (с градуирани деления по 1 ml) (спринцовка от 10 ml за приложение на обеми  $\leq 10$  ml или спринцовка от 20 ml за приложение на обеми  $> 10$  ml)

Помолете Вашия лекар за мерителна чашка за разтваряне на сашетата и спринцовка за перорални форми от 10 ml или 20 ml, ако не разполагате с такива.

*Стъпки за приготвяне и приемане на Вашата доза:*

- Поставете предписания брой сашета Kuvan от 100 mg в мерителната чашка. Налейте количеството вода в чашката, както е указано от Вашия лекар (напр. Вашият лекар Ви е казал да използвате 20 ml за разтваряне на едно саше Kuvan). Проверете, за да се уверите, че количеството течност отговаря на количеството, което Вашият лекар Ви е казал. Разбъркайте с малката лъжичка или чистата бъркалка, докато прахът се разтвори. След разтваряне на праха във вода разтворът трябва да е бистър, безцветен до жълт.
- Ако Вашият лекар Ви е казал да прилагате само част от разтвора, поставете върха на спринцовката за перорални форми в мерителната чашка. Бавно издърпайте назад буталото, за да изтеглите указаното от Вашия лекар количество.
- Прехвърлете разтвора, като натиснете бавно буталото, докато цялото количество разтвор в спринцовката за перорални форми се прехвърли в чашата за прилагане на лекарството (например, ако Вашият лекар Ви е казал да разтворите две сашета Kuvan от 100 mg в 40 ml вода и да дадете 30 ml на Вашето дете, Вие трябва да използвате спринцовката за перорални форми от 20 ml два пъти, за да изтеглите 30 ml (напр. 20 ml + 10 ml) разтвор на и да го прехвърлите в чашата за прилагане на лекарството). Използвайте спринцовка за перорални форми от 10 ml за приложение на обеми  $\leq 10$  ml или спринцовка за перорални форми от 20 ml за приложение на обеми  $> 10$  ml.
- Ако Вашето бебе е твърде малко да пие от чаша, Вие може да дадете разтвора със спринцовката за перорални форми. Изтеглете предписания обем от приготвения разтвор в мерителната чашка и поставете върха на спринцовката за перорални форми в устата на Вашето бебе. Насочете върха на спринцовката за перорални форми към едната буза. Бавно натиснете буталото, за да изтича малко по малко, докато дадете цялото количество разтвор от спринцовката за перорални форми.
- Изхвърлете цялото количество останал разтвор. Извадете буталото от тялото на спринцовката за перорални форми. Измийте двете части на спринцовката за перорални форми и мерителната чашка с топла вода и ги оставете да изсъхнат на въздух. Когато спринцовката за перорални форми изсъхне, поставете буталото обратно в тялото. Съхранявайте спринцовката за перорални форми и мерителната чашка за следваща употреба.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Kuvan**

Ако приемете повече от предписаното количество Kuvan, може да получите нежелани реакции, които могат да включват главоболие и замаяност. Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемете повече от предписаното количество Kuvan.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Kuvan**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата доза в обичайното време.

#### **Ако сте спрели приема на Kuvan**

Не спирайте да приемате Kuvan, без предварително да сте обсъдили това с Вашия лекар, тъй като нивата на фенилаланин в кръвта Ви могат да нараснат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщава се за няколко случая на алергични реакции (като кожен обрив и сериозни реакции). Честотата им е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Ако получите зачервени, сърбящи, надигнати участъци (уртикария), хрема, ускорен или неравномерен пулс, подуване на езика и гърлото, кихане, хриптене, сериозно затруднение в дишането или замаяност, е възможно да сте получили сериозна алергична реакция към лекарството. Ако забележите такива признаци, незабавно се свържете с Вашия лекар.

#### Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

Главоболие и хрема.

#### Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Възпалено гърло, запушен нос, кашлица, диария, повръщане, стомашни болки, твърде ниска нива на фенилаланин при изследване на кръвта, лошо храносмилане и гадене (вж. точка 2: „Предупреждения и предпазни мерки“).

#### Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Гастрит (възпаление на лигавицата на стомаха), езофагит (възпаление на лигавицата на хранопровода).

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Kuvan**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху сашето и кутията след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Kuvan**

- Активното вещество е сапроптерин дихидрохлорид. Всяко саше съдържа 100 mg сапроптерин дихидрохлорид (еквивалентни на 77 mg сапроптерин).
- Другите съставки са манитол (E421), калиев цитрат (E332), сукралоза (E955), аскорбинова киселина (E300).

### **Как изглежда Kuvan и какво съдържа опаковката**

Прахът за перорален разтвор представлява прозрачен, почти бял до бледожълт на цвят. Прахът е опакован в сашета с единични дози, съдържащи 100 mg сапроптерин дихидрохлорид.

Всяка картонена опаковка съдържа 30 сашета.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ирландия

### **Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ**

### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

## Листовка: информация за пациента

### **Kuvan 500 mg прах за перорален разтвор**

Сапроптерин дихидрохлорид  
(Sapropterin dihydrochloride)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Kuvan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kuvan
3. Как да приемате Kuvan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kuvan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Kuvan и за какво се използва**

Kuvan съдържа активното вещество сапроптерин, което е синтетичен аналог на вещество, което се среща в човешкия организъм и което се нарича тетрахидробиоптерин (BH4). Организмът се нуждае от BH4, за да усвои аминокиселината фенилаланин с цел да изгради друга аминокиселина, наречена тирозин.

Kuvan се използва за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) или фенилкетонурия (ФКУ) при пациенти от всички възрасти. ХФА и ФКУ са вследствие на по-високи от нормалните нива на фенилаланин в кръвта, които могат да предизвикат увреждания. Kuvan намалява тези нива при някои пациенти, които се повлияват от лечение с BH4, и може да увеличи количеството фенилаланин, който може да бъде приеман с храната.

Това лекарство се използва и за лечение на наследствено заболяване, известно като BH4 дефицит при пациенти от всички възрасти, при което организмът не може да произведе достатъчно количество BH4. Поради много ниските нива на BH4 фенилаланинът не може да се използва правилно и неговите нива нарастват до патологични размери. Като замества именно молекулата BH4, която организмът не може да произведе, Kuvan намалява вредата от прекалено високите нива на фенилаланин в кръвта и увеличава поносимостта към приема на фенилаланин с храната.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kuvan**

##### **Не приемайте Kuvan**

- ако сте алергични към сапроптерин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Kuvan, особено в следните случаи:

- ако сте на 65 или повече години;
- ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб;
- ако в момента имате заболяване; препоръчва се консултация с лекар по време на боледуване, тъй като нивата на фенилаланин в кръвта могат да нараснат;
- ако имате предразположение към гърчове.

Докато приемате Kuvan, Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да проверява нивата на фенилаланин и тирозин в нея, и може да прецени да промени или дозата на Kuvan, или хранителния Ви режим, ако е необходимо.

Трябва да продължавате с хранителния режим както Ви е препоръчал лекарят. Не променяйте начина си на хранене, без да се консултирате с Вашия лекар. Дори и да приемате Kuvan, ако нивата на фенилаланин в кръвта Ви не са добре контролирани, можете да развиете тежки неврологични проблеми. Вашият лекар трябва да продължи да проследява често нивата на фенилаланин в кръвта Ви по време на лечение с Kuvan, **за да се увери, че те не са прекалено високи или прекалено ниски.**

### **Други лекарства и Kuvan**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. По-специално трябва да информирате Вашия лекар ако използвате:

- леводопа (използван за лечение на Паркинсонова болест)
- лекарства за лечение на рак (напр. метотрексат)
- лекарства за лечение на бактериални инфекции (напр. триметоприм)
- лекарства, причиняващи разширяване на кръвоносните съдове, (като глицерил тринитрат (GTN), изосорбид динитрат (ISDN), нитропрусид натрий (SNP), молсидомин, миноксидил).

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако сте бременна, Вашият лекар ще Ви обясни как правилно да контролирате нивата на фенилаланин. Ако контролът не е стриктен преди или когато забременеете, това може да е вредно за Вас и бебето Ви. Вашият лекар ще проследява ограничаването на приема на фенилаланин с храната преди и по време на бременността.

Ако строгият хранителен режим не доведе до достатъчно понижение на количеството на фенилаланин в кръвта Ви, Вашият лекар ще прецени дали трябва да приемате това лекарство.

Не трябва да приемате това лекарство, ако кърмите.

### **Шофиране и работа с машини**

Не се очаква Kuvan да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

### **Kuvan съдържа калиев цитрат (E332)**

Това лекарство съдържа 1,6 mmol (62,7 mg) калий в саше. Това трябва да се има предвид от пациенти с намалена бъбречна функция или пациенти на хранителен режим с контролиран прием на калий.



### **3. Как да приемате Kuvan**

Kuvan от 500 mg е за употреба само при пациенти с телесно тегло над 25 кг.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

#### **Прилагане при ФКУ**

Препоръчителната начална доза на Kuvan при пациенти с ФКУ е 10 mg за всеки kg телесно тегло. Приемайте Kuvan като еднократна дневна доза за повишаване на абсорбцията и по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутринта. Вашият лекар може да адаптира дозата Ви, обикновено между 5 и 20 mg на kg телесно тегло дневно, в зависимост от Вашето състояние.

#### **Прилагане при ВН4 дефицит**

Препоръчителната начална доза на Kuvan при пациенти с ВН4 дефицит е 2 до 5 mg/kg телесно тегло. Приемайте Kuvan с храна за повишаване на абсорбцията. Разделяйте общата дневна доза на 2 или 3 приема в рамките на деня. Вашият лекар може да адаптира дозата Ви до 20 mg на kg телесно тегло дневно в зависимост от Вашето състояние.

#### **Начин на приложение**

При пациенти с ФКУ общата дневна доза се приема веднъж дневно по едно и също време на денонощието, за предпочитане сутрин.

При пациенти с ВН4 дефицит общата дневна доза се разделя на 2 или 3 приема в рамките на деня.

Трябва да сте сигурни каква доза Kuvan прах е предписал Вашият лекар. За точната доза Вашият лекар може да предпише също и Kuvan прах за перорален разтвор от 100 mg. Трябва да сте сигурни дали за приготвяне на Вашата доза трябва да използвате само Kuvan прах за перорален разтвор от 500 mg или и двете лекарства. Отваряйте сашетата само когато сте готови да ги използвате.

#### *Приготвяне на сашетата*

- Отворете сашетата с Kuvan прах за перорален разтвор, като сгънете и скъсате или срежете по пунктираната линия в горния десен ъгъл на сашето.
- Изсипете съдържанието от всички сашета в 120 ml до 240 ml вода. След разтваряне на праха във вода разтворът трябва да е бистър, безцветен до жълт.

#### *Приемане на лекарството*

- Изпийте разтвора в рамките на 30 минути.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Kuvan**

Ако приемете повече от предписаното количество Kuvan, може да получите нежелани реакции, които могат да включват главоболие и замаяност. Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемете повече от предписаното количество Kuvan.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Kuvan**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата доза в обичайното време.

### **Ако сте спрели приема на Kuvan**

Не спирайте да приемате Kuvan, без предварително да сте обсъдили това с Вашия лекар, тъй като нивата на фенилаланин в кръвта Ви могат да нараснат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщава се за няколко случая на алергични реакции (като кожен обрив и сериозни реакции). Честотата им е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Ако получите зачервени, сърбящи, надигнати участъци (уртикария), хрема, ускорен или неравномерен пулс, подуване на езика и гърлото, кихане, хриптене, сериозно затруднение в дишането или замаяност, е възможно да сте получили сериозна алергична реакция към лекарството. Ако забележите такива признаци, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

Главоболие и хрема.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Възпалено гърло, запушен нос, кашлица, диария, повръщане, стомашни болки, твърде ниски нива на фенилаланин при изследване на кръвта, лошо храносмилане и гадене (вж. точка 2: „Предупреждения и предпазни мерки“).

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Гастрит (възпаление на лигавицата на стомаха), езофагит (възпаление на лигавицата на хранопровода).

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Kuvan**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху сашето и кутията след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Kuvan**

- Активното вещество е сапроптерин дихидрохлорид. Всяко саше съдържа 500 mg сапроптерин дихидрохлорид (еквивалентни на 384 mg сапроптерин).
- Другите съставки са манитол (E421), калиев цитрат (E332), сукралоза (E955), аскорбинова киселина (E300).

### **Как изглежда Kuvan и какво съдържа опаковката**

Прахът за перорален разтвор е прозрачен, почти бял до бледожълт на цвят. Прахът е опакован в сашета с единични дози, съдържащи 500 mg сапроптерин дихидрохлорид.

Всяка картонена опаковка съдържа 30 сашета.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ирландия

### **Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ**

### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и