

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kuvan 100 mg liukenevat tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen liukeneva tabletti sisältää 100 mg sapropteriinidihydrokloridia (vastaa 77 mg sapropteriinia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Liukeneva tabletti.

Luonnonvalkoinen – vaaleankeltainen liukeneva tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”177”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kuvan on tarkoitettu hyperfenyylialaninemian (HPA) hoitoon aikuisille ja kaikenikäisille lapsipotilaille, joilla on fenyyliketonuria (PKU) ja joille on osoitettu saatavan vaste tällaiselle hoidolle (ks. kohta 4.2).

Kuvan on tarkoitettu myös hyperfenyylialaninemian (HPA) hoitoon aikuisille ja kaikenikäisille lapsipotilaille, joilla on tetrahydrobiopterinin (BH4) puutos ja joille on osoitettu saatavan vaste tällaiselle hoidolle (ks. kohta 4.2).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Kuvan-hoito pitää aloittaa ja hoito on toteutettava PKU:n ja BH4:n puutoksen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Ravinnon sisältämän fenyylialaniinin määrän ja proteiinin kokonaissaannin aktiivinen hallinta tällä lääkevalmisteella annetun hoidon aikana on tarpeen veren fenyylialaniinitasojen ja ravitsemustasapainon riittävän kontrolloinnin varmistamiseksi.

Koska PKU:sta tai BH4:n puutoksesta johtuva HPA on krooninen tila, on Kuvan tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon hoitovasteen osoittamisen jälkeen (ks. kohta 5.1).

#### Annostus

##### *PKU*

Kuvan-valmisteen aloitusannos aikuis- ja lapsipotilaille, joilla on PKU, on 10 mg/kg kehon painoa kerran päivässä. Hoitoa säädetään, yleensä välillä 5-20 mg/kg/vrk, lääkärin määrittelemien sopivien fenyylialaniinitasojen saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi.

##### *BH4:n puutos*

Kuvan-valmisteen aloitusannos aikuis- ja lapsipotilaille, joilla on BH4:n puutos, on 2-5 mg/kg kehon painoa päivittäisenä kokonaisannoksena. Annosta voidaan säätää aina yhteensä 20 mg/kg/vrk asti.

Kuvan toimitetaan 100 mg:n tabletteina. Kehon painoon perustuva laskennallinen päiväannos tulee pyöristää lähimpään sadan kerrannaiseen. Esimerkiksi laskennallinen annos 401–450 mg tulee pyöristää alaspäin 400 mg:aan, joka vastaa neljää tablettia. Laskennallinen annos 451–499 mg tulee pyöristää ylöspäin 500 mg:aan, joka vastaa viittä tablettia.

#### Annoksen säätäminen

Saproteriinihoito voi laskea veren fenyylialaniinitasoja terapeutista tavoitetasoa alemmiksi. Kuvan-annoksen säätäminen tai ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin määrän muuttaminen voi olla tarpeen, jotta saavutetaan ja ylläpidetään terapeutisella tavoitealueella olevat veren fenyylialaniinitasot.

Veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasot pitää määrittää, erityisesti pediatriasilta potilailta, 1–2 viikon kuluttua jokaisen annoksen säätämisen jälkeen, ja niitä pitää seurata säännöllisesti sen jälkeen hoitavan lääkärin ohjauksessa.

Mikäli Kuvan-hoidon aikana havaitaan riittämätön veren fenyylialaniinitasojen kontrolli, pitää potilaan sitoutuminen määrättyyn hoitoon ja ruokavaliioon tarkistaa ennen kuin harkitaan saproteriiniannoksen muuttamista.

Kuvan-hoidon saa lopettaa ainoastaan lääkärin valvonnassa. Tiheämpi seuranta voi olla tarpeen, sillä veren fenyylialaniinitasot voivat nousta. Ruokavaliota täytyy tarvittaessa muuttaa veren fenyylialaniinipitoisuuksien pitämiseksi terapeutisella tavoitealueella.

#### Hoitovasteen määrittäminen

Hoidon mahdollisimman varhainen aloitus on ensiarvoisen tärkeää, jotta estetään jatkuvasti kohonneen veren fenyylialaniinin aiheuttama, neurologisista häiriöistä johtuva palautumattomien kliinisten oireiden ilmeneminen lapsipotilaille, sekä kognitiivisen vajeen ja psykiatristen häiriöiden ilmeneminen aikuisille.

Hoitovaste tälle lääkevalmisteelle määritetään veren fenyylialaniinin pitoisuuden laskun perusteella. Veren fenyylialaniinitasot tulee tarkistaa ennen Kuvanin antoa sekä kun lääkevalmistetta on käytetty viikko suositellulla aloitusannoksella. Mikäli veren fenyylialaniinitasojen lasku on riittämätöntä, voidaan annosta nostaa viikoittain aina maksimiin eli 20 mg/kg/vrk saakka, ja jatkaa viikoittaista veren fenyylialaniinipitoisuuksien seurantaa kuukauden ajan. Ravinnosta saatavan fenyylialaniinin määrä tulee pitää vakiona tämän jakson ajan.

Riittävä vaste määritellään  $\geq 30$  prosentin laskuna veren fenyylialaniinitasoissa tai hoitavan lääkärin yksittäiselle potilaalle asettamien terapeutisten veren fenyylialaniinitavoitteiden saavuttamisena. Potilaita, jotka eivät saavuta tällaista vastetasoa kuukauden kokeiluajana, on pidettävä hoitoon vastaamattomina, eikä heitä tule hoitaa Kuvan-valmisteella ja Kuvan-valmisteen antaminen on lopetettava.

Kun vaste lääkevalmisteelle on osoitettu, voidaan annosta säätää välillä 5–20 mg/kg/vrk hoitovasteen mukaan.

On suositeltavaa määrittää veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasot 1-2 viikon kuluttua jokaisen annoksen säätämisen jälkeen ja seurata niitä säännöllisesti sen jälkeen hoitavan lääkärin ohjauksessa. Kuvan-hoitoa saavien potilaiden pitää jatkaa fenyylialaniinin suhteen rajoitettua ruokavaliota ja käydä säännöllisesti tutkimuksissa (kuten veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasojen, ravintoaineiden saannin sekä psykomotorisen kehityksen seurannassa).

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Kuvan-valmisteen turvallisuutta ja tehoa yli 65 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta iäkkäille potilaille.

### *Munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

Kuvan-valmisteen turvallisuutta ja tehoa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta tälle potilasryhmälle.

### *Pediatriset potilaat*

Annostus on sama aikuisille, lapsille ja nuorille.

### Antotapa

Kuvan-tabletit tulee ottaa aterian yhteydessä imeytymisen lisäämiseksi.

Potilailla, joilla on PKU, Kuvan täytyy antaa yhtenä päivittäisenä annoksena samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin.

Jaa potilailla, joilla on BH4:n puutos, päivittäinen kokonaisannos 2 tai 3 osaan päivän mittaan jaettavaksi.

Potilaille on neuvottava, että purkissa olevaa kuivausainekapselia ei saa niellä.

Lääkärin määrämä tablettimäärä laitetaan lasiin tai kuppiin jossa on vettä, ja sekoitetaan kunnes tabletit ovat lienneet. Liukeneminen voi kestää muutaman minuutin. Tabletit voi murskata liukenemisen nopeuttamiseksi. Liuoksessa saattaa näkyä pieniä hiukkasia, mutta ne eivät vaikuta lääkkeen tehoon. Liuos tulee juoda 15-20 minuutin kuluessa.

### *Potilaat, joiden kehon paino on yli 20 kg*

Lääkärin määrämä tablettimäärä laitetaan lasiin tai kuppiin, jossa on 120-240 ml vettä, ja sekoitetaan kunnes tabletit ovat lienneet.

### *Lapset, joiden kehon paino on 20 kg tai alle*

Mittavälineet, jotka tarvitaan lääkevalmisteen annosteluun korkeintaan 20 kg painaville lapsille (t.s. lääkemitta, jossa on tilavuusmerkinnät 20, 40, 60, 80 ml:n kohdalla; oraaliseen käyttöön tarkoitettut 10 ml:n ja 20 ml:n mittaruiskut, joissa on tilavuusmerkinnät 1 ml:n välein) eivät sisälly Kuvan-pakkaukseen. Näitä välineitä toimitetaan synnynnäisen aineenvaihduntahäiriön hoitoon erikoistuneisiin lastensairaaloihin, joista niitä annetaan potilaiden huoltajille.

Annoksesta (mg/kg/vrk) riippuva määrä tabletteja liuotetaan taulukoissa 1-4 ilmoitettuun määrään vettä, jolloin annettavan liuoksen tilavuus lasketaan lääkärin määräämän kokonaispäiväannoksen perusteella. Lääkärin määrämä tablettimäärä annosta (2, 5, 10 ja 20 mg/kg/vrk) varten laitetaan lääkekuppiin (jossa on tilavuusmerkinnät 20, 40, 60 ja 80 ml:n kohdalla) taulukoissa 1-4 ilmoitetun vesimäärän kanssa ja sekoitetaan, kunnes tabletit ovat lienneet.

Jos tästä liuksesta on annettava vain osa, oikea määrä liuosta imetään oraaliseen käyttöön tarkoitettulla mittaruiskulla. Liuos voidaan sitten siirtää toiseen lääkemittaan, josta lääkevalmiste annetaan potilaalle. Vauvoille voidaan käyttää oraaliseen käyttöön tarkoitettua mittaruiskua. ≤ 10 ml:n tilavuuksien antamiseen käytetään oraaliseen käyttöön tarkoitettua 10 ml:n mittaruiskua ja > 10 ml:n tilavuuksien antamiseen oraaliseen käyttöön tarkoitettua 20 ml:n mittaruiskua.

**Taulukko 1: annostusohjeet annoksella 2 mg/kg vuorokaudessa korkeintaan 20 kg painaville lapsille**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos (mg/vrk)</b>	<b>Liuetettävien tablettien lukumäärä (vain 100 mg:n vahvuus)</b>	<b>Liutus-tilavuus (ml)</b>	<b>Annettavan liuoksen tilavuus (ml)*</b>
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

\*Osoittaa päivittäisen kokonaisannoksen määrän.

Hävitä käyttämätön liuos 20 minuutin kuluessa tabletin liuottamista varten.

**Taulukko 2: annostusohjeet annoksella 5 mg/kg vuorokaudessa korkeintaan 20 kg painaville lapsille**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos (mg/vrk)</b>	<b>Liuetettävien tablettien lukumäärä (vain 100 mg:n vahvuus)</b>	<b>Liutus-tilavuus (ml)</b>	<b>Annettavan liuoksen tilavuus (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

\*Osoittaa päivittäisen kokonaisannoksen määrän.

Hävitä käyttämätön liuos 20 minuutin kuluessa tabletin liuottamista varten

**Taulukko 3: annostusohjeet annoksella 10 mg/kg vuorokaudessa korkeintaan 20 kg painaville lapsille**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos (mg/vrk)</b>	<b>Liuetettävien tablettien lukumäärä (vain 100 mg:n vahvuus)</b>	<b>Liutus-tilavuus (ml)</b>	<b>Annettavan liuoksen tilavuus (ml)*</b>
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

\*Osoittaa päivittäisen kokonaisannoksen määrän.

Hävitä käyttämätön liuos 20 minuutin kuluessa tabletin liuottamista varten

**Taulukko 4: annostusohjeet annoksella 20 mg/kg vuorokaudessa korkeintaan 20 kg painaville lapsille**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos (mg/vrk)</b>	<b>Liuetettävien tablettien lukumäärä (vain 100 mg:n vahvuus)</b>	<b>Liutus-tilavuus (ml)</b>	<b>Annettavan liuoksen tilavuus (ml)*</b>
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

\*Osoittaa päivittäisen kokonaisannoksen määrän.

Hävitä käyttämätön liuos 20 minuutin kuluessa tabletin liuottamista varten

Oraaliseen käyttöön tarkoitetun mittaruiskun mäntä irrotetaan säiliöstä puhdistamista varten. Oraaliseen käyttöön tarkoitetun mittaruiskun molemmat osat sekä lääkemitta pestään lämpimällä vedellä ja niiden annetaan ilmakeivua. Kun oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku on kuiva, mäntä asetetaan takaisin säiliöön. Oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku ja lääkemitta säilytetään seuraavaa käyttökertaa varten.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Saanti ruokavaliosta

Kuvan-hoitoa saavien potilaiden tulee jatkaa fenyylialaniinin suhteen rajoitettua ruokavaliota ja käydä säännöllisesti tutkimuksissa (kuten veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasojen, ravintoaineiden saannin sekä psykomotorisen kehityksen seurannassa).

##### Veren matalat fenyylialaniini- ja tyrosiinipitoisuudet

Pysyvät tai toistuvat häiriöt fenyylialaniini-tyrosiini-dihydroksi-L-fenyylialaniini (DOPA) -metaboliareitissä voivat johtaa puutteelliseen kehon proteiini- ja neurotransmitterisynteesiin. Pitkäaikainen altistuminen veren matalille fenyylialaniini- ja tyrosiinitasoille varhaislapsuudessa on yhdistetty hermoston heikentyneeseen kehitykseen. Ravinnon sisältämän fenyylialaniinin määrän ja proteiinin kokonaissaannin aktiivinen hallinta Kuvan-hoidon aikana on tarpeen veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasojen sekä ravitsemustasapainon riittävän kontrolloinnin varmistamiseksi.

##### Terveydentilan häiriöt

Yhteydenotto lääkäriin sairauden yhteydessä on suositeltavaa, sillä veren fenyylialaniinitasot voivat nousta.

##### Kouristukset

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Kuvan-valmistetta potilaille, joita hoidetaan levodopalla. Kouristustapauksia, kouristuskohtausten pahenemista, lisääntyneitä kiihtyvyyttä ja ärtyneisyyttä on havaittu, kun levodopaa ja sapropteriinia on annettu samanaikaisesti potilaille, joilla on BH4:n puutos (ks. kohta 4.5).

##### Hoidon lopettaminen

Kimmovaste (rebound-ilmiö), määriteltynä veren fenyylialaniinitasojen nousuna ennen hoidon aloittamista esiintyneitä tasoja korkeammiksi, on mahdollinen hoidon lopettamisen jälkeen.

##### Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Vaikka dihydrofolaatireduktaasin estäjien (esim. metotreksaatti, trimetopriimi) samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu, voivat tällaiset lääkevalmisteet häiritä BH4:n metaboliaa. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä tällaisia lääkevalmisteita samanaikaisesti Kuvan-valmisteen kanssa.

BH4 on typpioksidisyntetaasin kofaktori. On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta käytettäessä Kuvan-valmistetta samanaikaisesti vasodilatoivien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien paikallisesti käytettävät valmisteet, jotka vaikuttavat typpioksidin (NO) metaboliaan tai toimintaan, kuten klassiset NO:n luovuttajat (esim. glyseryyliitrinitraatti (GTN), isosorbiditrinitraatti (ISDN), natriumnitroprussidi (NNP), molsidomiini), fosfodiesteriini-tyyppi 5:n (PDE-5) estäjät sekä minoksiidiili.

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä Kuvan-valmistetta potilaille, joita hoidetaan levodopalla. Kouristustapauksia, kouristuksien pahenemista, lisääntyneitä kiihtymystä ja ärtyneisyyttä on havaittu annettaessa samanaikaisesti levodopaa ja sapropteriinia potilaille, joilla on BH4:n puutos.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

On vain vähän tietoja Kuvan-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen.

Sairauteen liittyvästä äidin ja/tai alkion tai sikiön riskistä on saatavissa tietoja Maternal Phenylketonuria Collaborative Study -tutkimuksesta kohtalaisen laajasta määrästä (300-1000) raskauksia ja elävänä syntyneitä naisilla, joilla oli fenyylketonuriaa (PKU). Tutkimuksesta saadut tiedot osoittivat, että yli 600 µmol/l:n kontrolloimattomat fenyylialaniinin pitoisuudet ovat yhteydessä hermoston, sydämen ja kasvun anomalioiden sekä kasvojen epämuodostumien hyvin suureen ilmaantuvuuteen.

Äidin veren fenyylialaniinipitoisuuksia on siksi kontrolloitava tarkoin ennen raskautta ja sen aikana. Jos äidin fenyylialaniinipitoisuuksia ei kontrolloida tarkoin ennen raskautta ja sen aikana, sillä voi olla vahingollisia vaikutuksia äidille ja sikiölle. Ensisijainen hoitomuoto tälle potilasryhmälle on lääkärin valvoma ravinnosta saatavan fenyylialaniinin rajoittaminen ennen raskautta ja koko raskauden ajan.

Kuvan-valmisteen käyttöä tulee harkita vasta mikäli tarkka ravinnon hallinta ei laske riittävästi veren fenyylialaniinitasoja. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö sapropteriini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Kuvan-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

##### Hedelmällisyys

Sapropteriinilla ei havaittu prekliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia miesten tai naisten hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Kuvan-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Haittavaikutuksia esiintyi noin 35 %:lla niistä 579 potilaasta, jotka ovat 4-vuotiaita tai sitä vanhempia ja jotka saivat sapropteriinidihydrokloridihoitoa (5-20 mg/kg/vrk) Kuvan-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat päänsärky ja rinorea.



Yhdessä kliinisessä jatkotutkimuksessa haittavaikutuksia esiintyi noin 30 %:lla niistä 27 lapsesta, jotka olivat alle 4-vuotiaita ja jotka saivat saproteriinidihydrokloridihoitoa (10 tai 20 mg/kg/vrk). Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat ”aminohappopitoisuuden alentuminen” (hypofenyylialaninemia), oksentelu ja riniitti.

#### Haittavaikutustaulukko

Kuvan-valmisteella tehdyissä kliinisissä avaintutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisen kokemuksen perusteella on identifioitu seuraavat haittavaikutukset.

Raportoidut haittavaikutukset on esitetty seuraavan esiintyvyyden mukaan:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Yliherkkyysoireet (mukaan lukien vakavat allergiset reaktiot) ja ihottuma

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: Hypofenyylialaninemia

#### Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin yleinen: Rinorea

Yleinen: Nielun ja kurkunpään kipu, nenän kongestio, yskä

#### Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ripuli, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia, pahoinvointi

Tuntematon: Gastriitti, esofagiitti

#### Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyys, tyyppi ja vaikeusaste olivat lapsilla olennaisesti samankaltaiset kuin aikuisilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Päänsärkyä ja huimausta on raportoitu suositellun päivittäisen enimmäisannoksen 20 mg/kg/vrk ylittävän saproteriinidihydrokloridin annon jälkeen. Yliannostuksen hoito tulisi kohdentaa oireisiin. QT-intervallin (-8,32 ms) lyheneminen havaittiin tutkimuksessa, jossa oli yksi supratherapeuttinen annos 100 mg/kg (5 kertaa suurin suositeltu annos). Tämä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on olemassa oleva lyhentynyt QT-intervalli (esim. potilaat, joilla on perinnöllinen lyhyt QT - oireyhtymä).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX07

#### Vaikutusmekanismi

Hyperfenyylialaninemia (HPA) diagnosoidaan veren fenyylialaniinitasojen epänormaalin kohoamisen perusteella, ja se johtuu yleensä fenyylialaniinihydroksylaasientsyymiä (fenyyliketonuriassa, PKU) tai 6R-tetrahydrobiopteriiniin (6R-BH4) biosynteesiin tai regeneraatioon osallistuvia entsyymejä (BH4-puutoksessa) koodittavien geenien autosomaalisista resessiivisistä mutaatioista. BH4-puutos on ryhmä häiriöitä, jotka johtuvat mutaatioista tai deleetioista geeneissä, jotka koodittavat jotain viidestä BH4:n biosynteesiin tai kierrätykseen osallistuvasta entsyymistä. Molemmissa tapauksissa fenyylialaniinia ei voida muuttaa tehokkaasti tyrosiiniaminohapoksi, mikä johtaa veren fenyylialaniinitasojen kohoamiseen.

Sapropteriini on synteettinen muoto luonnollisesti esiintyvistä 6R-BH4:stä, joka on fenyylialaniini-, tyrosiini- ja tryptofaanihydroksylaasin kofaktori.

Kuvan-valmisteen antamisella potilaille, joilla on BH4-hoitoon vastaava PKU, pyritään lisäämään vajaatoimintaisen fenyylialaniinihydroksylaasin aktiivisuutta, ja sitä kautta lisäämään tai palauttamaan fenyylialaniinin oksidatiivista metaboliaa, jotta se olisi riittävä alentamaan tai ylläpitämään veren fenyylialaniinitasoa, estämään tai alentamaan fenyylialaniinin lisäkertymistä ja lisäämään ravinnosta saatavan fenyylialaniinin siedettävyyttä. Antamalla Kuvan-valmistetta potilaille, joilla on BH4-puutos, pyritään korvaamaan riittämättömät BH4-tasot ja sitä kautta palauttamaan fenyylialaniinihydroksylaasin aktiivisuus.

#### Kliininen teho

Kuvan-valmisteen faasi III -kehitysohjelma käsitti kaksi satunnaistettua plasebo-kontrolloitua tutkimusta, jotka tehtiin PKU-potilaille. Näiden tutkimusten tulokset osoittavat Kuvan-valmisteen tehon veren fenyylialaniinitasojen laskemisessa ja ravinnosta saatavan fenyylialaniinin siedettävyyden lisäämisessä.

88 potilaassa, joilla oli huonosti kontrolloitu PKU ja kohonneet veren fenyylialaniinitasot seulontavaiheessa, sapropteriinidihydrokloridi 10 mg/kg/vrk laski merkitsevästi veren fenyylialaniinitasoa plaseboon verrattuna. Veren fenyylialaniinin lähtötasot olivat samankaltaiset sapropteriinihoitoa ja plaseboa saaneiden ryhmässä, fenyylialaniinin lähtötasojen keskiarvot  $\pm$  SD olivat vastaavasti  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$  ja  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$ . Kuusi viikkoa kestäneen tutkimuksen lopussa veren fenyylialaniinipitoisuuden lasku (keskiarvo  $\pm$  SD) lähtötasosta oli  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$  sapropteriinilla hoidettujen ryhmässä (n=41), verrattuna  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$  nousuun plasebo-ryhmässä (n=47) (p < 0,001). Niistä potilaista, joilla veren fenyylialaniinin lähtötasot olivat  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ , 41,9 %:lla (13/31) sapropteriinilla hoidetuista ja 13,2 %:lla (5/38) plasebolla hoidetuista potilaista veren fenyylialaniinitasot olivat kuusi viikkoa kestäneen tutkimuksen lopussa < 600  $\mu\text{mol/l}$  (p=0,012).

Erillisessä 10 viikkoa kestäneessä plasebo-kontrolloidussa tutkimuksessa 45 PKU-potilasta, joiden veren fenyylialaniinitasoa kontrolloitiin vakiintuneella fenyylialaniinin suhteen rajoitetulla ruokavaliolla (veren fenyylialaniini  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$  tutkimukseen mukaantulovaiheessa), satunnaistettiin 3:1 sapropteriinidihydrokloridihoidolle 20 mg/kg/vrk (n=33) tai plasebolle (n=12). Kolmen viikon sapropteriinidihydrokloridihoidon jälkeen annoksella 20 mg/kg/vrk veren fenyylialaniinitasot olivat laskeneet merkitsevästi; veren fenyylialaniinitason lasku (keskiarvo  $\pm$  SD) lähtötilanteesta oli tässä ryhmässä  $149 \mu\text{mol/l} \pm 134 \mu\text{mol/l}$  (p < 0,001). Kolmen viikon jälkeen sekä sapropteriinihoitoa että plaseboa saaneet ryhmät jatkoivat fenyylialaniinin suhteen rajoitettua ruokavaliotaan, ja ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin määrää suurennettiin tai pienennettiin käyttämällä standardoituja

fenyylialaniinilisäravinteita, tavoitteena ylläpitää veren fenyylialaniinipitoisuus < 360 µmol/l. Ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin määrän siedettävyydessä oli merkitsevä ero sapropteriinihoitoa saaneiden ryhmässä verrattuna plaseboa saaneiden ryhmään. Lisäys ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin siedettävyydessä oli 17,5 ± 13,3 mg/mg/vrk (keskiarvo ± SD) sapropteriinidihydrokloridihoitoa annoksella 20 mg/mg/vrk saaneiden ryhmässä, verrattuna plasebo-ryhmän lisäykseen 3,3 ± 5,3 mg/kg/vrk (p=0,006). Sapropteriinihoitoa saaneiden ryhmässä ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin siedettävyys oli 38,4 ± 21,6 mg/kg/vrk (keskiarvo ± SD) sapropteriinidihydrokloridihoidon aikana annoksella 20 mg/kg/vrk, verrattuna 15,7 ± 7,2 mg/kg/vrk ennen hoidon aloitusta.

### Pediatriset potilaat

Kuvan-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja populaatiofarmakokinetiikkaa < 7-vuotiailla pediatrisilla potilailla tutkittiin kahdessa avoimessa tutkimuksessa.

Ensimmäinen tutkimus oli avoin, satunnaistettu, kontrolloitu monikeskustutkimus < 4-vuotiailla lapsilla, joilla oli vahvistettu PKU-diagnoosi.

56 pediatrista, < 4-vuotiaasta PKU-potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 10 mg/kg/vrk Kuvan-valmistetta yhdistettynä fenyylialaniinin suhteen rajoitettuun ruokavalioon (n=27) tai noudattamaan pelkästään fenyylialaniinin suhteen rajoitettua ruokavaliota (n=29) 26 viikkoa kestävä tutkimuksen ajan.

Tavoitteena oli pitää kaikkien potilaiden veren fenyylialaniinitasot vaihteluvälillä 120-360 µmol/l (määritelmän mukaan ≥ 120-< 360 µmol/l) valvotun ruokavalion avulla 26 viikkoa kestävä tutkimusjakson aikana. Jos potilaan fenyylialaniinitoleranssi ei ollut noin 4 viikon jälkeen noussut > 20 % lähtötilanteeseen nähden, Kuvan-annos nostettiin kerralla 20 mg:aan/kg/vrk.

Tutkimuksen tulokset osoittivat, että pidettäessä veren fenyylialaniinitasoa tavoitteena olevalla vaihteluvälillä (≥ 120-< 360 µmol/l), päivittäinen 10 tai 20 mg:n/kg/vrk annos Kuvan-valmistetta yhdistettynä fenyylialaniinin suhteen rajoitettuun ruokavalioon paransi fenyylialaniinin ravitsemuksellista siedettävyyttä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna pelkästään fenyylialaniinin suhteen rajoitetun ruokavalion noudattamiseen. Korjattu keskimääräinen fenyylialaniinin ravitsemuksellinen toleranssi hoitoryhmässä, joka sai Kuvan-valmistetta yhdistettynä fenyylialaniinin ruokavaliorajoitukseen, oli 80,6 mg/kg/vrk, mikä oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi arvo (p < 0,001) kuin hoitoryhmässä, joka sai pelkästään ravitsemuksellista fenyylialaniinihoitoa (50,1 mg/kg/vrk). Kliinisen tutkimuksen jatkovaiheessa potilaiden ruokavalion fenyylialaniinin siedettävyys säilyi, kun potilaat saivat Kuvan-hoitoa yhdistettynä fenyylialaniinirajoitettuun ruokavalioon, mikä osoitti hyödyn säilyvän yli 3,5 vuotta.

Toinen tutkimus oli kontrolloimaton, avoin monikeskustutkimus, jossa Kuvan-annoksen 20 mg/kg/vrk ja fenyylialaniinin ruokavaliorajoituksen yhdistelmän turvallisuutta ja vaikutusta neurokognitiivisten toimintojen säilymiseen arvioitiin PKU:ta sairastavilla lapsilla, jotka olivat tutkimukseenottovaiheessa alle 7 vuoden ikäisiä. Tutkimuksen vaiheessa 1 (4 viikkoa) arvioitiin potilaiden vastetta Kuvan-hoitoon. Tutkimuksen vaiheessa 2 (enintään 7 vuoden seuranta) arvioitiin neurokognitiivisia toimintoja iänmukaisilla menetelmillä ja seurattiin pitkäaikaisturvallisuutta Kuvan-hoitoon vastanneilla potilailla. Potilaat, joiden neurokognitiiviset toiminnot olivat ennestään heikentyneet (älykkyyssosamäärä < 80) suljettiin pois tutkimuksesta. Vaiheeseen 1 rekisteröitiin 93 potilasta ja vaiheeseen 2 rekisteröitiin 65 potilasta, joista 49 (75 %) suoritti tutkimuksen loppuun ja 27:sta (42 %) saatiin Full Scale IQ (FSIQ) -tiedot vuoden 7 kohdalla.

Ruokavalion hallinnan keski-indeksit pysyivät välillä 133–375 µmol/l (veren fenyylialaniini) kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa aikapisteissä. Lähtötilanteessa keskimääräiset Bayley-III-pisteet (102, SD = 9,1, n = 27), WPPSI-III-pisteet (101, SD = 11, n = 34) ja WISC-IV-pisteet (113, SD = 9,8, n = 4) olivat normaaliväestön keskimääräisellä viitealueella.

Niillä 62 potilaalla, joille oli tehty vähintään kaksi FSIQ-arviointia, keskimuutoksen 95 %:n luottamusvälin alaraja 2 vuoden keskimääräisen ajanjakson aikana oli -1,6 pistettä, mikä on kliinisesti

odotettavissa olevan  $\pm 5$  pisteen vaihtelun puitteissa. Kuvan-valmisteen pitkäaikaisen, keskimäärin 6,5 vuotta kestäneen käytön yhteydessä ei tunnistettu uusia haittavaikutuksia lapsilla, jotka olivat tutkimukseenottovaiheessa alle 7 vuoden ikäisiä.

Alle 4-vuotiaille potilaille, joilla on BH4:n puutos, on tehty pieniä tutkimuksia käyttäen saman vaikuttavan aineen (saproteriini) toista tuotemuotoa tai rekisteröimätöntä BH4-valmistetta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Saproteriini imeytyy liuotetun tabletin nielemisen jälkeen, ja veren maksimipitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutetaan 3-4 tunnin kuluttua ottamisesta paastotilassa. Ruoka vaikuttaa saproteriinin imeytymisen nopeuteen ja määrään. Saproteriinin imeytyminen on suurempaa rasvaisen, kaloripitoisen aterian jälkeen paastoon verrattuna, mikä johtaa keskimäärin 40-85 % korkeampiin veren maksimipitoisuuksiin 4-5 tuntia annon jälkeen.

Absoluuttista biologista hyötyosuutta tai biologista hyötyosuutta ihmisen elimistössä annon jälkeen ei tiedetä.

### Jakautuminen

Ei-kliinisissä tutkimuksissa saproteriini jakautui pääasiassa munuaisiin, lisämunuaisiin ja maksaan määritettynä biopteriinin kokonaistasojen ja pelkistyneen biopteriinin konsentraatioiden perusteella. Kun radioaktiivisesti leimattua saproteriinia annettiin rotille laskimoon, havaittiin radioaktiivisuuden pääsevän sikiöihin. Kokonaisbiopteriinin erittyminen rottien maitoon osoitettiin laskimoon annon jälkeen. Sikiön tai maidon kokonaisbiopteriinin pitoisuuksissa ei havaittu nousua, kun saproteriinidihydrokloridia annettiin 10 mg/kg suun kautta rotille.

### Biotransformaatio

Saproteriinidihydrokloridi metaboloituu pääasiassa maksassa dihydrobiopteriiniksi ja biopteriiniksi. Koska saproteriinidihydrokloridi on synteettinen muoto luonnollisesti esiintyvistä 6R-BH4:stä on perusteltua olettaa, että se metaboloituu samalla tavalla, mukaan lukien 6R-BH4:n regeneraatio.

### Eliminaatio

Laskimoon annettu saproteriinidihydrokloridi erittyy rottien elimistössä pääasiassa virtsaan. Oraalisen annon jälkeen se eliminoituu pääasiassa ulosteen kautta ja pieni osa erittyy virtsaan.

### Populaatiofarmakokinetiikka

Saproteriinin populaatiofarmakokineettinen analyysi potilailla, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä 49-vuotiaaseen, osoitti, että kehon paino on ainoa puhdistumaan ja jakaantumistilavuuteen merkittävästi vaikuttanut muuttuja.

### Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

#### *In vitro* -tutkimukset

Saproteriini ei estänyt *in vitro* seuraavia CYP450-isoentsyymejä: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 tai CYP3A4/5 eikä indusoinut CYP1A2:ta, 2B6:ta tai 3A4/5:tä.

*In vitro* -tutkimuksen perusteella saproteriinidihydrokloridi saattaa inhiboida p-glykoproteiinia (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinia (BCRP) suolessa terapeuttisilla annoksilla. BCRP:n estoon tarvitaan suurempi Kuvan-pitoisuus suolistossa kuin P-gp:n estoon, sillä suolistossa BCRP:n eston voimakkuus ( $IC_{50}=267 \mu M$ ) on heikompi kuin P-gp:n ( $IC_{50}=158 \mu M$ ).

### *In vivo* -tutkimukset

Terveillä henkilöillä yhden Kuvan-kerta-annoksen antaminen terapeuttisella enimmäisannostasolla 20 mg/kg ei vaikuttanut samanaikaisesti annetun digoksiinikerta-annoksen (P-gp:n substraatti) farmakokinetiikkaan. *In vitro*- ja *in vivo* -tulosten perusteella Kuvan-valmisteen yhteiskäyttö ei todennäköisesti lisää systeemistä altistusta lääkkeille, jotka ovat BCRP:n substraatteja.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta (keskushermosto, hengityselimet, kardiovaskulaarinen, genitourinaarinen) ja lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla havaittiin mikroskooppisten muutosten lisääntynyt esiintyvyys munuaisten morfologiassa (kokoojaputken basofilia) sapropteriinidihydrokloridin pitkäaikaisen oraalisen annon seurauksena käytettäessä ihmiselle suositeltavaa maksimiannosta tai hieman sitä korkeampaa annosta.

Sapropteriinin havaittiin olevan lievästi mutageeninen bakteerisoluisissa, ja kiinanhamsterin keuhko- ja munasarjasoluissa havaittiin kromosomipoikkeamien lisääntynyt esiintyvyys. Sapropteriinin ei ole kuitenkaan osoitettu olevan genotoksinen ihmisen lymfosyyteillä tehdyissä *in vitro* -kokeissa eikä hiiren pikkutumakokeissa *in vivo*.

Hiirillä tehdyssä oraalisisä karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu tuumorigeenistä aktiivisuutta aina annokseen 250 mg/kg/vrk saakka (12,5-50 kertaa ihmisen terapeuttinen annosalue).

Sekä farmakologisista turvallisuutta että toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa havaittiin oksentelua. Oksentelun katsotaan liittyvän sapropteriinia sisältävän liuoksen pH-arvoon.

Rotilla ja kaneilla ei ole havaittu selvää todistetta teratogeenisistä aktiivisuudesta annoksilla, jotka ovat noin 3-10-kertaisia ihmisen suositeltuun maksimiannokseen nähden, kehon pinta-alaan perustuen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E421)  
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön  
Krosprovidoni tyyppi A  
Askorbiinihappo (E300)  
Natriumstearyylifumaraatti  
Riboflaviini (E101)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on turvasuljin. Purkit on sinetöity alumiinisinetillä. Jokainen purkki sisältää pienen kuivausainetta (silikageeli) sisältävän muoviputken.

Jokainen purkko sisältää 30, 120 tai 240 tablettia.

Pahvikotelossa on yksi purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### Käsittely

Potilaille on neuvottava, että purkissa olevaa kuivausainekapselia ei saa niellä.

Käyttöohjeet: ks. kohta 4.2.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. joulukuuta 2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. joulukuuta 2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Tekstin muuttamispäivämäärä: {MM/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kuvan 100 mg jauhe oraaliliuosta varten  
Kuvan 500 mg jauhe oraaliliuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kuvan 100 mg jauhe oraaliliuosta varten

Jokainen annospussi sisältää 100 mg saproteriinidihydrokloridia (saproterini dihydrochloridum) (vastaa 77 mg saproteriinia).

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Jokainen annospussi sisältää 0,3 mmol (12,6 mg) kaliumia.

Kuvan 500 mg jauhe oraaliliuosta varten

Jokainen annospussi sisältää 500 mg saproteriinidihydrokloridia (saproterini dihydrochloridum) (vastaa 384 mg saproteriinia).

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Jokainen annospussi sisältää 1,6 mmol (62,7 mg) kaliumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraaliliuosta varten  
Luonnonvalkoinen – vaaleankeltainen jauhe

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kuvan on tarkoitettu hyperfenyylialaninemian (HPA) hoitoon aikuisille ja kaikenikäisille lapsipotilaille, joilla on fenyyliketonuria (PKU) ja joille on osoitettu saatavan vaste tällaiselle hoidolle (ks. kohta 4.2).

Kuvan on tarkoitettu myös hyperfenyylialaninemian (HPA) hoitoon aikuisille ja kaikenikäisille lapsipotilaille, joilla on tetrahydrobiopterinin (BH4) puutos ja joille on osoitettu saatavan vaste tällaiselle hoidolle (ks. kohta 4.2).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Kuvan-hoito pitää aloittaa ja hoito on toteutettava PKU:n ja BH4:n puutoksen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Ravinnon sisältämän fenyyylalaniinin määrän ja proteiinin kokonaissaannin aktiivinen hallinta tällä lääkevalmisteella annetun hoidon aikana on tarpeen veren fenyyylalaniinitasojen ja ravitsemustasapainon riittävän kontrolloinnin varmistamiseksi.

Koska PKU:sta tai BH4:n puutoksesta johtuva HPA on krooninen tila, on Kuvan tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon hoitovasteen osoittamisen jälkeen (ks. kohta 5.1).

## Annostus

### *PKU*

Kuvan-valmisteiden aloitusannos aikuis- ja lapsipotilaille, joilla on PKU, on 10 mg/kg kehon painoa kerran päivässä. Hoitoa säädetään, yleensä välillä 5–20 mg/kg/vrk, lääkärin määrittelemien sopivien fenyylialaniinitasojen saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi.

### *BH4:n puutos*

Kuvan-valmisteiden aloitusannos aikuis- ja lapsipotilaille, joilla on BH4:n puutos, on 2–5 mg/kg kehon painoa päivittäisenä kokonaisannoksena. Annosta voidaan säätää aina yhteensä 20 mg/kg/vrk asti.

Potilailla, joiden kehon paino on yli 20 kg, kehon painoon perustuva laskennallinen päiväannos tulee pyöristää lähimpään 100 mg:n kerrannaiseen.

### Annoksen säätäminen

Saproteriinihoito voi laskea veren fenyylialaniinitasoa terapeuttista tavoitetasoa alemmiksi. Kuvan-annoksen säätäminen tai ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin määrän muuttaminen voi olla tarpeen, jotta saavutetaan ja ylläpidetään terapeuttisella tavoitealueella olevat veren fenyylialaniinitasot.

Veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasot pitää määrittää, erityisesti pediatriasilta potilailta, 1–2 viikon kuluttua jokaisen annoksen säätämisen jälkeen, ja niitä pitää seurata säännöllisesti sen jälkeen hoitavan lääkärin ohjauksessa.

Mikäli Kuvan-hoidon aikana havaitaan riittämätön veren fenyylialaniinitasojen kontrolli, pitää potilaan sitoutuminen määrättyyn hoitoon ja ruokavaliota tarkistaa ennen kuin harkitaan saproteriiniannoksen muuttamista.

Kuvan-hoidon saa lopettaa ainoastaan lääkärin valvonnassa. Tiheämpi seuranta voi olla tarpeen, sillä veren fenyylialaniinitasot voivat nousta. Ruokavaliota täytyy tarvittaessa muuttaa veren fenyylialaniinipitoisuuksien pitämiseksi terapeuttisella tavoitealueella.

### Hoitovasteen määrittäminen

Hoidon mahdollisimman varhainen aloitus on ensiarvoisen tärkeää, jotta estetään jatkuvasti kohonneen veren fenyylialaniinin aiheuttama, neurologisista häiriöistä johtuva palautumattomien kliinisten oireiden ilmeneminen lapsipotilaille, sekä kognitiivisen vajeen ja psykiatristen häiriöiden ilmeneminen aikuisille.

Hoitovaste tälle lääkevalmisteelle määritetään veren fenyylialaniinin pitoisuuden laskun perusteella. Veren fenyylialaniinitasot tulee tarkistaa ennen Kuvanin antoa sekä kun lääkevalmistetta on käytetty viikko suositellulla aloitusannoksella. Mikäli veren fenyylialaniinitasojen lasku on riittämätöntä, voidaan annosta nostaa viikoittain aina maksimiin eli 20 mg/kg/vrk saakka, ja jatkaa viikoittaista veren fenyylialaniinipitoisuuksien seuranta kuukauden ajan. Ravinnosta saatavan fenyylialaniinin määrä tulee pitää vakiona tämän jakson ajan.

Riittävä vaste määritellään  $\geq 30$  prosentin laskuna veren fenyylialaniinitasoissa tai hoitavan lääkärin yksittäiselle potilaalle asettamien terapeuttisten veren fenyylialaniinitavoitteiden saavuttamisena. Potilaita, jotka eivät saavuta tällaista vastetasoa kuukauden kokeiluajana, on pidettävä hoitoon vastaamattomina, eikä heitä tule hoitaa Kuvan-valmisteella ja Kuvan-valmisteiden antaminen on lopetettava.

Kun vaste lääkevalmisteelle on osoitettu, voidaan annosta säätää välillä 5–20 mg/kg/vrk hoitovasteen mukaan.

On suositeltavaa määrittää veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasot 1–2 viikon kuluttua jokaisen annoksen säätämisen jälkeen ja seurata niitä säännöllisesti sen jälkeen hoitavan lääkärin ohjauksessa. Kuvan-hoitoa saavien potilaiden pitää jatkaa fenyylialaniinin suhteen rajoitettua ruokavaliota ja käydä



säännöllisesti tutkimuksissa (kuten veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasojen, ravintoaineiden saannin sekä psykomotorisen kehityksen seurannassa).

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Kuvan-valmisteen turvallisuutta ja tehoa yli 65 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta iäkkäille potilaille.

#### *Munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

Kuvan-valmisteen turvallisuutta ja tehoa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta tälle potilasryhmälle.

#### *Pediatriset potilaat*

Annostus on sama aikuisille, lapsille ja nuorille.

### Antotapa

Kuvan-tabletit tulee ottaa aterian yhteydessä imeytymisen lisäämiseksi.

Potilailla, joilla on PKU, Kuvan täytyy antaa yhtenä päivittäisenä annoksena samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin.

Jaa potilailla, joilla on BH4:n puutos, päivittäinen kokonaisannos 2 tai 3 osaan päivän mittaan jaettavaksi.

Liuos tulee ottaa 30 minuutin sisällä liuoksen valmistamisesta. Käyttämätön liuos tulee hävittää liuoksen ottamisen jälkeen.

#### *Potilaat, joiden kehon paino on yli 20 kg*

Annospussi(e)n sisältö lisätään 120–240 ml:n vesimäärään, ja sekoitetaan, kunnes jauhe on liuennut.

#### *Lapset, joiden kehon paino on 20 kg tai alle (käytä vain 100 mg:n annospussia/-pusseja)*

Mittavälineet, jotka tarvitaan lääkevalmisteen annosteluun korkeintaan 20 kg painaville lapsille (t.s. lääkemitta, jossa on tilavuusmerkinnät 20, 40, 60, 80 ml:n kohdalla; oraaliseen käyttöön tarkoitetut 10 ml:n ja 20 ml:n mittaruiskut, joissa on tilavuusmerkinnät 1 ml:n välein) eivät sisälly Kuvan-pakkaukseen. Näitä välineitä toimitetaan synnynnäisen aineenvaihduntahäiriön hoitoon erikoistuneisiin lastensairaaloihin, joista niitä annetaan potilaiden huoltajille.

Tarvittava määrä 100 mg:n annospusseja liuotetaan taulukoissa 1–4 ilmoitettuun määrään vettä, lääkärin määräämän kokonaispäiväannoksen perusteella.

Jos tästä liuksesta on annettava vain osa, oikea määrä liuosta imetään oraaliseen käyttöön tarkoitetulla mittaruiskulla. Liuos voidaan sitten siirtää toiseen lääkemittaan, josta lääkevalmiste annetaan potilaalle. Vauvoille voidaan käyttää oraaliseen käyttöön tarkoitettua mittaruiskua. ≤ 10 ml:n tilavuuksien antamiseen käytetään oraaliseen käyttöön tarkoitettua 10 ml:n mittaruiskua ja > 10 ml:n tilavuuksien antamiseen oraaliseen käyttöön tarkoitettua 20 ml:n mittaruiskua.

**Taulukko 1: annostusohjeet annoksella 2 mg/kg vuorokaudessa korkeintaan 20 kg painaville lapsille**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos (mg/vrk)</b>	<b>Liuetettävien annospussien lukumäärä (vain 100 mg:n vahvuus)</b>	<b>Liutus-tilavuus (ml)</b>	<b>Annettavan liuoksen tilavuus (ml)*</b>
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

\*Osoittaa päivittäisen kokonaisannoksen määrän.

Hävitä käyttämätön liuos 30 minuutin kuluessa jauheen liuottamista varten..

**Taulukko 2: annostusohjeet annoksella 5 mg/kg vuorokaudessa korkeintaan 20 kg painaville lapsille**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos (mg/vrk)</b>	<b>Liuetettävien annospussien lukumäärä (vain 100 mg:n vahvuus)</b>	<b>Liutus-tilavuus (ml)</b>	<b>Annettavan liuoksen tilavuus (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

\*Osoittaa päivittäisen kokonaisannoksen määrän.

Hävitä käyttämätön liuos 30 minuutin kuluessa jauheen liuottamista varten.

**Taulukko 3: annostusohjeet annoksella 10 mg/kg vuorokaudessa korkeintaan 20 kg painaville lapsille**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos (mg/vrk)</b>	<b>Liuetettävien annospussien lukumäärä (vain 100 mg:n vahvuus)</b>	<b>Liutus-tilavuus (ml)</b>	<b>Annettavan liuoksen tilavuus (ml)*</b>
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

\*Osoittaa päivittäisen kokonaisannoksen määrän.

Hävitä käyttämätön liuos 30 minuutin kuluessa jauheen liuottamista varten.

**Taulukko 4: annostusohjeet annoksella 20 mg/kg vuorokaudessa korkeintaan 20 kg painaville lapsille**

Paino (kg)	Kokonaisannos (mg/vrk)	Liuetettavien annospussien lukumäärä (vain 100 mg:n vahvuus)	Liutus-tilavuus (ml)	Annettavan liuoksen tilavuus (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

\*Osoittaa päivittäisen kokonaisannoksen määrän.

Hävitä käyttämätön liuos 30 minuutin kuluessa jauheen liuottamista varten.

Oraaliseen käyttöön tarkoitetun mittaruiskun mäntä irrotetaan säiliöstä puhdistamista varten. Oraaliseen käyttöön tarkoitetun mittaruiskun molemmat osat sekä lääkemitta pestään lämpimällä vedellä ja niiden annetaan ilmakeivua. Kun oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku on kuiva, mäntä asetetaan takaisin säiliöön. Oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku ja lääkemitta säilytetään seuraavaa käyttökertaa varten.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Saanti ruokavaliosta

Kuvan-hoitoa saavien potilaiden tulee jatkaa fenyylialaniinin suhteen rajoitettua ruokavaliota ja käydä säännöllisesti tutkimuksissa (kuten veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasojen, ravintoaineiden saannin sekä psykomotorisen kehityksen seurannassa).

#### Veren matalat fenyylialaniini- ja tyrosiinipitoisuudet

Pysyvät tai toistuvat häiriöt fenyylialaniini-tyrosiini-dihydroksi-L-fenyylialaniini (DOPA) -metaboliareitissä voivat johtaa puutteelliseen kehon proteiini- ja neurotransmitterisynteesiin. Pitkäaikainen altistuminen veren matalille fenyylialaniini- ja tyrosiinitasoille varhaislapsuudessa on yhdistetty hermoston heikentyneeseen kehitykseen. Ravinnon sisältämän fenyylialaniinin määrän ja proteiinin kokonaissaannin aktiivinen hallinta Kuvan-hoidon aikana on tarpeen veren fenyylialaniini- ja tyrosiinitasojen sekä ravitsemustasapainon riittävän kontrolloinnin varmistamiseksi.

## Terveydentilan häiriöt

Yhteydenotto lääkäriin sairauden yhteydessä on suositeltavaa, sillä veren fenyylialaniinitasot voivat nousta.

## Kouristukset

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Kuvan-valmistetta potilaille, joita hoidetaan levodopalla. Kouristustapauksia, kouristuskohtausten pahenemista, lisääntynyttä kiihtyvyyttä ja ärtyneisyyttä on havaittu, kun levodopaa ja sapropteriinia on annettu samanaikaisesti potilaille, joilla on BH4:n puutos (ks. kohta 4.5).

## Hoidon lopettaminen

Kimmovaste (rebound-ilmiö), määriteltynä veren fenyylialaniinitasojen nousuna ennen hoidon aloittamista esiintyneitä tasoja korkeammiksi, on mahdollinen hoidon lopettamisen jälkeen.

## Kaliumpitoisuus

### *Kuvan 100 mg jauhe oraaliliuosta varten*

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia 0,3 mmol (12,6 mg) per annospussi. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

### *Kuvan 500 mg jauhe oraaliliuosta varten*

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia 1,6 mmol (62,7 mg) per annospussi. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Vaikka dihydrofolaattireduktaasin estäjien (esim. metotreksaatti, trimetopriimi) samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu, voivat tällaiset lääkevalmisteet häiritä BH4:n metaboliaa. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä tällaisia lääkevalmisteita samanaikaisesti Kuvan-valmisteen kanssa.

BH4 on typpioksidisyntetaasin kofaktori. On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta käytettäessä Kuvan-valmistetta samanaikaisesti vasodilatoivien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien paikallisesti käytettävät valmisteet, jotka vaikuttavat typpioksidin (NO) metaboliaan tai toimintaan, kuten klassiset NO:n luovuttajat (esim. glyseryylitrinitraatti (GTN), isosorbiditrinitraatti (ISDN), natriumnitroprussidi (NNP), molsidomiini), fosfodiesteraasi tyyppi 5:n (PDE-5) estäjät sekä minoksiidiili.

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä Kuvan-valmistetta potilaille, joita hoidetaan levodopalla. Kouristustapauksia, kouristuksien pahenemista, lisääntynyttä kiihtymystä ja ärtyneisyyttä on havaittu annettaessa samanaikaisesti levodopaa ja sapropteriinia potilaille, joilla on BH4:n puutos.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

On vain vähän tietoja Kuvan-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen.

Sairauteen liittyvästä äidin ja/tai alkion tai sikiön riskistä on saatavissa tietoja Maternal Phenylketonuria Collaborative Study -tutkimuksesta kohtalaisen laajasta määrästä (300–1000) raskauksia ja elävänä syntyneitä naisilla, joilla oli fenyyliketonuriaa (PKU). Tutkimuksesta saadut tiedot osoittivat, että yli 600 µmol/l:n kontrolloimattomat fenyylialaniinin pitoisuudet ovat yhteydessä

hermoston, sydämen ja kasvun anomalioiden sekä kasvojen epämuodostumien hyvin suureen ilmaantuvuuteen.

Äidin veren fenyylialaniinipitoisuuksia on siksi kontrolloitava tarkoin ennen raskautta ja sen aikana. Jos äidin fenyylialaniinipitoisuuksia ei kontrolloida tarkoin ennen raskautta ja sen aikana, sillä voi olla vahingollisia vaikutuksia äidille ja sikiölle. Ensisijainen hoitomuoto tälle potilasryhmälle on lääkärin valvoma ravinnosta saatavan fenyylialaniinin rajoittaminen ennen raskautta ja koko raskauden ajan.

Kuvan-valmisteen käyttöä tulee harkita vasta mikäli tarkka ravinnon hallinta ei laske riittävästi veren fenyylialaniinitasoa. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö saproteriini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Kuvan-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Saproteriinilla ei havaittu prekliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia miesten tai naisten hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Kuvan-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Haittavaikutuksia esiintyi noin 35 %:lla niistä 579 potilaasta, jotka ovat 4-vuotiaita tai sitä vanhempia ja jotka saivat saproteriinidihydrokloridihoitoa (5–20 mg/kg/vrk) Kuvan-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat päänsärky ja rinorea.

Yhdessä kliinisessä jatkotutkimuksessa haittavaikutuksia esiintyi noin 30 %:lla niistä 27 lapsesta, jotka olivat alle 4-vuotiaita ja jotka saivat saproteriinidihydrokloridihoitoa (10 tai 20 mg/kg/vrk). Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat ”aminohappopitoisuuden alentuminen” (hypofenyylialaninemia), oksentelu ja riniitti.

### Haittavaikutustaulukko

Kuvan-valmisteella tehdyissä kliinisissä avaintutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisen kokemuksen perusteella on identifioitu seuraavat haittavaikutukset.

Raportoidut haittavaikutukset on esitetty seuraavan esiintyvyyden mukaan:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Yliherkkyysoireet (mukaan lukien vakavat allergiset reaktiot) ja ihottuma

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: Hypofenyylialaninemia

### Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin yleinen: Rinorea

Yleinen: Nielun ja kurkunpään kipu, nenän kongestio, yskä

### Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ripuli, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia, pahoinvointi

Tuntematon: Gastriitti, esofagiitti

### Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyys, tyyppi ja vaikeusaste olivat lapsilla olennaisesti samankaltaiset kuin aikuisilla.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Päänsärkyä ja huimausta on raportoitu suositellun enimmäisannoksen 20 mg/kg/vrk ylittävän saproteriinidihydrokloridin annon jälkeen. Yliannostuksen hoito tulisi kohdentaa oireisiin. QT-intervallin (-8,32 ms) lyheneminen havaittiin tutkimuksessa, jossa oli yksi supratherapeuttinen annos 100 mg/kg (5 kertaa suurin suositeltu annos). Tämä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on olemassa oleva lyhentynyt QT-intervalli (esim. potilaat, joilla on familiaalinen lyhyt QT -oireyhtymä).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut ruoansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, muut ruoansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX07

#### Vaikutusmekanismi

Hyperfenyylialaninemia (HPA) diagnosoidaan veren fenyylialaniinitasojen epänormaalin kohoamisen perusteella, ja se johtuu yleensä fenyylialaniinihydroksylaasientsyymiä (fenyyliketonuriassa, PKU) tai 6R-tetrahydrobiopteriniin (6R-BH4) biosynteesiin tai regeneraatioon osallistuvia entsyymejä (BH4-puutoksessa) koodittavien geenien autosomaalisista resessiivisistä mutaatioista. BH4-puutos on ryhmä häiriöitä, jotka johtuvat mutaatioista tai deleetioista geneissä, jotka koodittavat jotain viidestä BH4:n biosynteesiin tai kierrätykseen osallistuvasta entsyymistä. Molemmissa tapauksissa fenyylialaniinia ei voida muuttaa tehokkaasti tyrosiiniaminohapoksi, mikä johtaa veren fenyylialaniinitasojen kohoamiseen.

Saproteriini on synteettinen muoto luonnollisesti esiintyvistä 6R-BH4:stä, joka on fenyylialaniini-, tyrosiini- ja tryptofaanihydroksylaasin kofaktori.

Kuvan-valmisteen antamisella potilaille, joilla on BH4-hoitoon vastaava PKU, pyritään lisäämään vajaatoimintaisen fenyylialaniinihydroksylaasin aktiivisuutta, ja sitä kautta lisäämään tai palauttamaan fenyylialaniinin oksidatiivista metaboliaa, jotta se olisi riittävä alentamaan tai ylläpitämään veren fenyylialaniinitasoa, estämään tai alentamaan fenyylialaniinin lisäkertymistä ja lisäämään ravinnosta



saatavan fenyylialaniinin siedettävyyttä. Antamalla Kuvan-valmistetta potilaille, joilla on BH4-puutos, pyritään korvaamaan riittämättömät BH4-tasot ja sitä kautta palauttamaan fenyylialaniinihydroksylaasin aktiivisuus.

### Kliininen teho

Kuvan-valmisteen faasi III -kehitysohjelma käsitti kaksi satunnaistettua plasebo-kontrolloitua tutkimusta, jotka tehtiin PKU-potilaille. Näiden tutkimusten tulokset osoittavat Kuvan-valmisteen tehon veren fenyylialaniinitasojen laskemisessa ja ravinnosta saatavan fenyylialaniinin siedettävyyden lisäämisessä.

88 potilaassa, joilla oli huonosti kontrolloitu PKU ja kohonneet veren fenyylialaniinitasot seulontavaiheessa, sapropteriinidihydrokloridi 10 mg/kg/vrk laski merkitsevästi veren fenyylialaniinitasoja plaseboon verrattuna. Veren fenyylialaniinin lähtötasot olivat samankaltaiset sapropteriinihoitoa ja plaseboa saaneiden ryhmässä, fenyylialaniinin lähtötasojen keskiarvot  $\pm$  SD olivat vastaavasti  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$  ja  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$ . Kuusi viikkoa kestäneen tutkimuksen lopussa veren fenyylialaniinipitoisuuden lasku (keskiarvo  $\pm$  SD) lähtötasosta oli  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$  sapropteriinilla hoidettujen ryhmässä ( $n=41$ ), verrattuna  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$  nousuun plasebo-ryhmässä ( $n=47$ ) ( $p < 0,001$ ). Niistä potilaista, joilla veren fenyylialaniinin lähtötasot olivat  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ , 41,9 %:lla (13/31) sapropteriinilla hoidetuista ja 13,2 %:lla (5/38) plasebolla hoidetuista potilaista veren fenyylialaniinitasot olivat kuusi viikkoa kestäneen tutkimuksen lopussa  $< 600 \mu\text{mol/l}$  ( $p=0,012$ ).

Erillisessä 10 viikkoa kestäneessä plasebo-kontrolloidussa tutkimuksessa 45 PKU-potilasta, joiden veren fenyylialaniinitasoja kontrolloitiin vakiintuneella fenyylialaniinin suhteen rajoitetulla ruokavaliolla (veren fenyylialaniini  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$  tutkimukseen mukaantulovaiheessa), satunnaistettiin 3:1 sapropteriinidihydrokloridihoidolle 20 mg/kg/vrk ( $n=33$ ) tai plasebolle ( $n=12$ ). Kolmen viikon sapropteriinidihydrokloridihoidon jälkeen annoksella 20 mg/kg/vrk veren fenyylialaniinitasot olivat laskeneet merkitsevästi; veren fenyylialaniinitason lasku (keskiarvo  $\pm$  SD) lähtötalanteesta oli tässä ryhmässä  $149 \mu\text{mol/l} \pm 134 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). Kolmen viikon jälkeen sekä sapropteriinihoitoa että plaseboa saaneet ryhmät jatkoivat fenyylialaniinin suhteen rajoitettua ruokavaliotaan, ja ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin määrää suurennettiin tai pienennettiin käyttämällä standardoituja fenyylialaniinilisäravinteita, tavoitteena ylläpitää veren fenyylialaniinipitoisuus  $< 360 \mu\text{mol/l}$ . Ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin määrän siedettävyydessä oli merkitsevä ero sapropteriinihoitoa saaneiden ryhmässä verrattuna plaseboa saaneiden ryhmään. Lisäys ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin siedettävyydessä oli  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/mg/vrk}$  (keskiarvo  $\pm$  SD) sapropteriinidihydrokloridihoidon annoksella 20 mg/mg/vrk saaneiden ryhmässä, verrattuna plasebo-ryhmän lisäykseen  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/vrk}$  ( $p=0,006$ ). Sapropteriinihoitoa saaneiden ryhmässä ravinnon mukana tulevan fenyylialaniinin siedettävyyttä oli  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/vrk}$  (keskiarvo  $\pm$  SD) sapropteriinidihydrokloridihoidon aikana annoksella 20 mg/kg/vrk, verrattuna  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/vrk}$  ennen hoidon aloitusta.

### Pediatriset potilaat

Kuvan-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja populaatiofarmakokinetiikkaa tutkittiin  $< 7$ -vuotiailla pediatriisilla potilailla kahdessa avoimessa tutkimuksessa.

Ensimmäinen tutkimus oli avoin, satunnaistettu, kontrolloitu monikeskustutkimus  $< 4$ -vuotiailla lapsilla, joilla oli vahvistettu PKU-diagnoosi.

56 pediatria,  $< 4$ -vuotiasta PKU-potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 10 mg/kg/vrk Kuvan-valmistetta yhdistettynä fenyylialaniinin suhteen rajoitettuun ruokavaliioon ( $n=27$ ) tai noudattamaan pelkästään fenyylialaniinin suhteen rajoitettua ruokavaliota ( $n=29$ ) 26 viikkoa kestävä tutkimuksen ajan.

Tavoitteena oli pitää kaikkien potilaiden veren fenyylialaniinitasot vaihteluvälillä  $120\text{--}360 \mu\text{mol/l}$  (määritelmän mukaan  $\geq 120\text{--}< 360 \mu\text{mol/l}$ ) valvotun ruokavaliion avulla 26 viikkoa kestävä tutkimusjakson aikana. Jos potilaan fenyylialaniinitoleranssi ei ollut noin 4 viikon jälkeen noussut  $> 20 \%$  lähtötalanteeseen nähden, Kuvan-annos nostettiin kerralla 20 mg:aan/kg/vrk.

Tutkimuksen tulokset osoittivat, että pidettäessä veren fenyylialaniinitasoa tavoitteena olevalla vaihteluvälillä ( $\geq 120$ – $< 360$   $\mu\text{mol/l}$ ), päivittäinen 10 tai 20 mg:n/kg/vrk annos Kuvan-valmistetta yhdistettynä fenyylialaniinin suhteen rajoitettuun ruokavalioon paransi fenyylialaniinin ravitsemuksellista siedettävyyttä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna pelkästään fenyylialaniinin suhteen rajoitetun ruokavalion noudattamiseen. Korjattu keskimääräinen fenyylialaniinin ravitsemuksellinen toleranssi hoitoryhmässä, joka sai Kuvan-valmistetta yhdistettynä fenyylialaniinin ruokavaliorajoitukseen, oli 80,6 mg/kg/vrk, mikä oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi arvo ( $p < 0,001$ ) kuin hoitoryhmässä, joka sai pelkästään ravitsemuksellista fenyylialaniinihoitoa (50,1 mg/kg/vrk). Kliinisen tutkimuksen jatkovaiheessa potilaiden ruokavalion fenyylialaniinin siedettävyyttä säilyi, kun potilaat saivat Kuvan-hoitoa yhdistettynä fenyylialaniinirajoitettuun ruokavalioon, mikä osoitti hyödyn säilyvän yli 3,5 vuotta.

Toinen tutkimus oli kontrolloimaton, avoin monikeskustutkimus, jossa Kuvan-annoksen 20 mg/kg/vrk ja fenyylialaniinin ruokavaliorajoituksen yhdistelmän turvallisuutta ja vaikutusta neurokognitiivisten toimintojen säilymiseen arvioitiin PKU:ta sairastavilla lapsilla, jotka olivat tutkimukseenottovaiheessa alle 7 vuoden ikäisiä. Tutkimuksen vaiheessa 1 (4 viikkoa) arvioitiin potilaiden vastetta Kuvan-hoitoon. Tutkimuksen vaiheessa 2 (enintään 7 vuoden seuranta) arvioitiin neurokognitiivisia toimintoja iänmukaisilla menetelmillä ja seurattiin pitkäaikaisturvallisuutta Kuvan-hoitoon vastanneilla potilailla. Potilaat, joiden neurokognitiiviset toiminnot olivat ennestään heikentyneet (älykkyydosamäärä  $< 80$ ) suljettiin pois tutkimuksesta. Vaiheeseen 1 rekisteröitiin 93 potilasta ja vaiheeseen 2 rekisteröitiin 65 potilasta, joista 49 (75 %) suoritti tutkimuksen loppuun ja 27:sta (42 %) saatiin Full Scale IQ (FSIQ) -tiedot vuoden 7 kohdalla.

Ruokavalion hallinnan keski-indeksit pysyivät välillä 133–375  $\mu\text{mol/l}$  (veren fenyylialaniini) kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa aikapisteissä. Lähtötilanteessa keskimääräiset Bayley-III-pisteet (102, SD = 9,1, n = 27), WPPSI-III-pisteet (101, SD = 11, n = 34) ja WISC-IV-pisteet (113, SD = 9,8, n = 4) olivat normaaliväestön keskimääräisellä viitealueella.

Niillä 62 potilaalla, joille oli tehty vähintään kaksi FSIQ-arviointia, keskimuutoksen 95 %:n luottamusvälin alaraja 2 vuoden keskimääräisen ajanjakson aikana oli -1,6 pistettä, mikä on kliinisesti odotettavissa olevan  $\pm 5$  pisteen vaihtelun puitteissa. Kuvan-valmisteen pitkäaikaisen, keskimäärin 6,5 vuotta kestäneen käytön yhteydessä ei tunnistettu uusia haittavaikutuksia lapsilla, jotka olivat tutkimukseenottovaiheessa alle 7 vuoden ikäisiä.

Alle 4-vuotiaille potilaille, joilla on BH4:n puutos, on tehty pieniä tutkimuksia käyttäen saman vaikuttavan aineen (saproteriini) toista tuotemuotoa tai rekisteröimätöntä BH4-valmistetta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Saproteriini imeytyy liuotetun tabletin nielemisen jälkeen, ja veren maksimipitoisuus ( $C_{\text{max}}$ ) saavutetaan 3–4 tunnin kuluttua ottamisesta paastotilassa. Ruoka vaikuttaa saproteriinin imeytymisen nopeuteen ja määrään. Saproteriinin imeytyminen on suurempaa rasvaisen, kaloripitoisen aterian jälkeen paastoon verrattuna, mikä johtaa keskimäärin 40–85 % korkeampiin veren maksimipitoisuuksiin 4–5 tuntia annon jälkeen.

Absoluuttista biologista hyötyosuutta tai biologista hyötyosuutta ihmisen elimistössä annon jälkeen ei tiedetä.

### Jakautuminen

Ei-kliinisissä tutkimuksissa saproteriini jakautui pääasiassa munuaisiin, lisämunuaisiin ja maksaan määritettynä biopteriinin kokonaistasojen ja pelkistyneen biopteriinin konsentraatioiden perusteella. Kun radioaktiivisesti leimattua saproteriinia annettiin rotille laskimoon, havaittiin radioaktiivisuuden pääsevän sikiöihin. Kokonaisbiopteriinin erittyminen rottien maitoon osoitettiin laskimoon

annon jälkeen. Sikiön tai maidon kokonaisbiopteriinin pitoisuuksissa ei havaittu nousua, kun sapropteriinidihydrokloridia annettiin 10 mg/kg suun kautta rotille.

### Biotransformaatio

Sapropteriinidihydrokloridi metaboloituu pääasiassa maksassa dihydrobiopteriiniksi ja biopteriiniksi. Koska sapropteriinidihydrokloridi on synteettinen muoto luonnollisesti esiintyvistä 6R-BH<sub>4</sub>:stä on perusteltua olettaa, että se metaboloituu samalla tavalla, mukaan lukien 6R-BH<sub>4</sub>:n regeneraatio.

### Eliminaatio

Laskimoon annettu sapropteriinidihydrokloridi erittyy rottien elimistössä pääasiassa virtsaan. Oraalisen annon jälkeen se eliminoituu pääasiassa ulosteen kautta ja pieni osa erittyy virtsaan.

### Populaatiofarmakokinetiikka

Sapropteriinin populaatiofarmakokineettinen analyysi potilailla, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä 49-vuotiaaseen, osoitti, että kehon paino on ainoa puhdistumaan ja jakaantumistilavuuteen merkittävästi vaikuttanut muuttuja.

### Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

#### *In vitro* -tutkimukset

Sapropteriini ei estänyt *in vitro* seuraavia CYP450-isoentsyymejä: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 tai CYP3A4/5 eikä indusoinut CYP1A2:ta, 2B6:ta tai 3A4/5:tä.

*In vitro* -tutkimuksen perusteella sapropteriinidihydrokloridi saattaa inhiboida p-glykoproteiinia (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinia (BCRP) suolessa terapeuttisilla annoksilla. BCRP:n estoon tarvitaan suurempi Kuvan-pitoisuus suolistossa kuin P-gp:n estoon, sillä suolistossa BCRP:n eston voimakkuus (IC<sub>50</sub>=267 µM) on heikompi kuin P-gp:n (IC<sub>50</sub>=158 µM).

#### *In vivo* -tutkimukset

Terveillä henkilöillä yhden Kuvan-kerta-annoksen antaminen terapeuttisella enimmäisannostasolla 20 mg/kg ei vaikuttanut samanaikaisesti annetun digoksiinikerta-annoksen (P-gp:n substraatti) farmakokinetiikkaan. *In vitro*- ja *in vivo* -tulosten perusteella Kuvan-valmisteen yhteiskäyttö ei todennäköisesti lisää systeemistä altistusta lääkkeille, jotka ovat BCRP:n substraatteja.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta (keskushermosto, hengityselimet, kardiovaskulaarinen, geniturinaarinen) ja lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla havaittiin mikroskooppisten muutosten lisääntynyt esiintyvyys munuaisten morfologiassa (kokoojaputken basofilia) sapropteriinidihydrokloridin pitkäaikaisen oraalisen annon seurauksena käytettäessä ihmiselle suositeltavaa maksimiannosta tai hieman sitä korkeampaa annosta.

Sapropteriinin havaittiin olevan lievästi mutageeninen bakteerisoluisissa, ja kiinanhamsterin keuhko- ja munasarjasoluissa havaittiin kromosomipoikkeamien lisääntynyt esiintyvyys. Sapropteriinin ei ole kuitenkaan osoitettu olevan genotoksinen ihmisen lymfosyyteillä tehdyissä *in vitro* -kokeissa eikä hiiren pikkutumakokeissa *in vivo*.

Hiirillä tehdyssä oraalisisä karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu tuumorigeenistä aktiivisuutta aina annokseen 250 mg/kg/vrk saakka (12,5–50 kertaa ihmisen terapeuttinen annosalue).

Sekä farmakologisista turvallisuutta että toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa havaittiin oksentelua. Oksentelun katsotaan liittyvän saproteriinia sisältävän liuoksen pH-arvoon.

Rotilla ja kaneilla ei ole havaittu selvää todistetta teratogeenisestä aktiivisuudesta annoksilla, jotka ovat noin 3–10-kertaisia ihmisen suositeltuun maksimiannokseen nähden, kehon pinta-alaan perustuen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E421)  
Kaliumsitraatti (E332)  
Sukraloosi (E955)  
Askorbiinihappo (E300)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Polyetyleenitereftalaatista, alumiinista ja polyetyleenistä valmistettu laminoitu annospussi, joka on kuumasaumattu neljältä sivulta. Annospussin kulmassa on repäisykohta, joka helpottaa pussin avaamista.

Pahvikotelossa on 30 annospussia.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

#### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### Käsittely

Kun Kuvan-jauhe on liuotettu veteen oraaliliuokseksi, liuos on kirkas ja väriltään väritön tai kellertävä. Katso käyttöohjeet kohdasta 4.2.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. joulukuuta 2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. joulukuuta 2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{MM/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanti

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO JA PURKIN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kuvan 100 mg liukenevat tabletit  
saproteriinidihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen liukeneva tabletti sisältää 100 mg saproteriinidihydrokloridia (vastaa 77 mg saproteriinia).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 liukenevaa tablettia  
120 liukenevaa tablettia  
240 liukenevaa tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta, liuotuksen jälkeen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Jokainen Kuvan-purkki sisältää pienen kuivausainetta (silikageeli) sisältävän muoviputken. Älä niele putkea tai sen sisältöä.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25°C.  
Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Kuvan

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kuvan 100 mg jauhe oraaliliuosta varten  
Kuvan 500 mg jauhe oraaliliuosta varten  
saproteriinidihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen annospussi sisältää 100 mg saproteriinidihydrokloridia (vastaa 77 mg saproteriinia).  
Jokainen annospussi sisältää 500 mg saproteriinidihydrokloridia (vastaa 384 mg saproteriinia).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Tämä lääke sisältää kaliumsitraattia (E332). Katso pakkausselosteesta lisätiedot.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Liuetetaan ennen käyttöä. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Kertakäyttöiset annospussit.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Kuvan 100 mg  
Kuvan 500 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ANNOSPUSSI 100 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kuvan 100 mg jauhe oraaliliuosta varten  
saproteriinidihydrokloridi

**2. ANTOTAPA**

Suun kautta

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ANNOSPUSSI 500 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kuvan 500 mg jauhe oraaliliuosta varten  
saproteriinidihydrokloridi

**2. ANTOTAPA**

Suun kautta  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Kuvan 100 mg liukenevat tabletit** saproteriinidihydrokloridi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Kuvan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kuvia
3. Miten Kuvia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kuvanin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Kuvan on ja mihin sitä käytetään**

Kuvan sisältää vaikuttavana aineena saproteriinia, joka on keinotekoinen kopio elimistön omasta, tetrahydrobiopteriniksi (BH4) kutsutusta aineesta. Elimistö tarvitsee BH4:ää voidakseen käyttää fenyylialaniiniksi kutsuttua aminohappoa toisen, tyrosiiniksi kutsutun aminohapon valmistamiseen.

Kuvia käytetään kaikenikäisille potilaille hyperfenyylialaninemian (HPA) tai fenyyliketonurian (PKU) hoitoon. HPA ja PKU johtuvat veren poikkeavan korkeista fenyylialaniinipitoisuuksista, jotka voivat olla haitallisia. Kuvan laskee näitä tasoja, kun sitä annetaan potilaille, joille saadaan vaste BH4-hoidolle, ja voi siten auttaa lisäämään ruokavalion sisältämän fenyylialaniinin määrää.

Tätä lääkevalmistetta käytetään myös kaikenikäisille potilaille hoidettaessa BH4:n puutokseksi kutsuttua perinnöllistä sairautta, jossa elimistö ei kykene tuottamaan riittävästi BH4:ää. Hyvin alhaisten BH4-pitoisuuksien vuoksi fenyylialaniinia ei voida käyttää kunnolla ja sen pitoisuudet nousevat, mikä johtaa vahingollisiin seurauksiin. Korvaamalla sen BH4:n, jota elimistö ei kykene tuottamaan, Kuvan vähentää veren vahingollisen liian fenyylialaniinin määrää ja lisää fenyylialaniinin ravitsemuksellista siedettävyyttä.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Kuvia**

##### **Älä ota Kuvia**

Jos olet allerginen saproteriinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Kuvia, erityisesti

- jos olet yli 65-vuotias
- jos sinulla on munuais- tai maksaongelmia
- jos olet sairas. On suositeltavaa ottaa yhteyttä lääkäriin sairauden aikana, sillä veren fenyylialaniinitasot voivat nousta.
- jos sinulla on kouristusalttius.

Kun sinua hoidetaan Kuvanilla tutkii lääkäri veresi sen sisältämän fenyylialaniini- ja tyrosiinimäärän selvittämiseksi, ja päättää tarvittaessa Kuvan-annoksesi tai ruokavaliosi muuttamisesta.

Sinun on jatkettava ruokavaliohoitoasi lääkärin suosittelemalla tavalla. Älä muuta ruokavaliotasi ottamatta yhteyttä lääkäriisi. Vaikka käyttäisit Kuvania, sinulle voi kehittyä vakavia neurologisia sairauksia, jos fenyylialaniinitasot eivät ole kunnolla hallinnassa. Lääkärin on edelleen usein tarkistettava veresi fenyylialaniinitasot Kuvan-hoidon aikana, **jotta varmistutaan siitä, että veresi fenyylialaniinitasot eivät ole liian korkeita tai liian alhaisia.**

### **Muut lääkevalmisteet ja Kuvan**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Sinun on kerrottava lääkärille erityisesti, jos käytät:

- levodopaa (käytetään Parkinsonin taudin hoidossa)
- syövän hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. metotreksaattia)
- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. trimetopriimia)
- lääkkeitä, jotka aiheuttavat verisuonten laajenemista (esim. glyceryylitritraattia (GTN), isosorbiditritraattia (ISDN), natriumnitroprussidia (NNP), molsidomiinia, minoksidilia).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet raskaana, lääkärisi sinulle, miten fenyylialaniinitasoja kontrolloidaan riittävästi. Jos näitä ei kontrolloida tarkoin ennen raskautta ja raskauden aikana, sillä voi olla sinulle ja lapsellesi haitallisia vaikutuksia. Lääkäri valvoo ravinnosta saatavan fenyylialaniinin rajoittaminen ennen raskautta ja raskauden aikana.

Jos tarkka ravinnon hallinta ei laske riittävästi veren fenyylialaniinitasoja, lääkäri harkitsee, tuleeko sinun ottaa tätä lääkettä.

Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Kuvanin ei uskota vaikuttavan ajamiseen ja koneiden käyttökykyyn.

### **Tärkeää tietoa Kuvanin sisältämistä aineista**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Kuvania otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

### **Annostelu PKU-taudissa**

Kuvanin suositeltu aloitusannos potilaille, joilla on PKU, on 10 mg kehon painokiloa kohti. Ota Kuvan yhtenä päivittäisenä annoksena aterian yhteydessä imeytymisen lisäämiseksi, samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin. Lääkäri voi säätää annosta vointisi mukaan, yleisimmin annos on 5–20 mg kehon painokiloa kohti.

### **Annostelu BH4:n puutoksessa**

Kuvanin suositeltu aloitusannos potilaille, joilla on BH4:n puutos, on 2-5 mg kehon painokiloa kohti. Ota Kuvan aterian yhteydessä imeytymisen lisäämiseksi. Jaa päivittäinen kokonaisannos 2 tai 3 osaan otettavaksi päivän mittaan. Annosta voidaan säätää vointisi mukaan aina 20 mg:aan asti kehon painokiloa kohti päivässä.

Alla oleva taulukko on esimerkki siitä, miten oikea annos lasketaan

Kehon paino (kg)	100 mg:n tablettien lukumäärä (annos 10 mg/kg)	100 mg:n tablettien lukumäärä (annos 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

### **Käyttötapa**

PKU-potilaiden päivittäinen kokonaisannos otetaan kerran päivässä samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin.

Potilailla, joilla on BH4:n puutos, päivittäinen kokonaisannos jaetaan 2 tai 3 annokseen päivän mittaan.

#### Käyttö kaikille potilaille

Laita lääkärin määräämä määrä tabletteja lasiin tai kuppiin, jossa on vettä, noudattaen seuraavassa annettuja tarkkoja ohjeita, ja sekoita kunnes tabletit ovat lienneet.

Tablettien liukeneminen saattaa kestää muutaman minuutin. Tabletit voi murskata liukenemisen nopeuttamiseksi. Liuksessa saattaa näkyä pieniä hiukkasia, mutta ne eivät vaikuta lääkkeen tehoon. Juo liuotettu Kuvan-valmiste aterian yhteydessä 15-20 minuutin kuluessa sen valmistamisesta.

Älä niele purkissa lääkkeen mukana olevaa kuivausainekapselia.

#### *Käyttö potilaille, joiden kehon paino on yli 20 kg*

Laita lääkärin määräämä tablettimäärä lasiin tai kuppiin (120-240 ml), jossa on vettä ja sekoita kunnes tabletit ovat lienneet.

#### *Käyttö lapsille, joiden kehon paino on 20 kg tai alle*

Annos perustuu kehon painoon, joka muuttuu lapsen kasvaessa. Lääkäri kertoo:

- kuinka monta Kuvan-tablettia tarvitaan yhteen annokseen
- kuinka paljon vettä tarvitaan yhden Kuvan-annoksen sekoittamiseen
- kuinka paljon liuosta täytyy antaa lapselle lääkärin määräämän annoksen saavuttamiseksi.

Lapsen on juotava liuos aterian yhteydessä.

Anna lapselle lääkärin määräämä määrä liuosta 15-20 minuutin kuluessa sen liuottamisesta. Jos et voi antaa lapsen annosta 15-20 minuutin kuluessa tablettien liuottamisesta, sinun on valmistettava uusi liuos, sillä käyttämättä jäänyttä liuosta ei saa käyttää yli 20 minuutin kuluttua valmistamisesta.

#### *Lapsen Kuvan-annoksen valmistamiseen ja antamiseen tarvittavat tarvikkeet*

- yhteen annokseen tarvittava määrä Kuvan-tabletteja
- lääkemitta, jossa on tilavuusmerkinnät 20, 40, 60 ja 80 ml:n kohdalla
- lasi tai lääkemitta
- pieni lusikka tai muu puhdas väline sekoittamiseen
- oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku (tilavuusmerkinnät 1 ml:n välein) ( $\leq 10$  ml:n tilavuuksien antamiseen 10 ml:n mittaruisku ja  $> 10$  ml:n tilavuuksien antamiseen 20 ml:n mittaruisku)

Jos sinulla ei ole lääkemittaa tablettien liuottamiseen tai oraaliseen käyttöön tarkoitettua 10 ml:n tai 20 ml:n mittaruiskua, pyydä nämä tarvikkeet lääkäriltä.

#### *Annoksen valmistelun ja ottamisen vaiheet:*

- Laita lääkärin määräämä määrä tabletteja lääkemittaan. Kaada lääkemittaan lääkärin ohjeiden mukainen määrä vettä (esim. lääkäri on antanut ohjeeksi käyttää 20 ml yhden Kuvan-tabletin liuottamiseen). Varmista, että vettä on kupissa lääkärin ohjeiden mukainen määrä. Sekoita pienellä lusikalla tai muulla puhtaalla välineellä, kunnes tabletit ovat liuenneet.
- Jos lääkäri on kehottanut antamaan vain yhden annoksen liuosta, työnnä oraaliseen käyttöön tarkoitetun mittaruiskun kärki mittaan. Vedä mäntää hitaasti taaksepäin niin, että saat mittaruiskuun lääkärin määräämän määrän liuosta.
- Siirrä ruisku lasin tai kupin päälle ja työnnä mäntää hitaasti sisään, kunnes kaikki ruiskussa ollut liuos on lasissa tai kupissa, jota käytetään lääkkeen antamiseen (esim. jos lääkäri on antanut ohjeeksi liuottaa kaksi Kuvan-tablettia 40 ml:aan vettä ja antamaan 30 ml liuosta lapselle, sinun on käytettävä oraaliseen käyttöön tarkoitettua 20 ml:n ruiskua kaksi kertaa, jotta saat siirrettyä 30 ml (esim. 20 ml + 10 ml) liuosta lasiin tai kuppiin lääkkeen antamista varten). Käytä  $\leq 10$  ml:n tilavuuksien antamiseen oraaliseen käyttöön tarkoitettua 10 ml:n ruiskua ja  $> 10$  ml:n tilavuuksien antamiseen oraaliseen käyttöön tarkoitettua 20 ml:n ruiskua.
- Jos vauva on liian pieni juodakseen lasista tai kupista, voit antaa liuoksen oraaliseen käyttöön tarkoitetulla mittaruiskulla. Vedä lääkärin määräämä määrä lääkekupissa valmistettua valmista liuosta oraaliseen käyttöön tarkoitettuun mittaruiskuun ja aseta mittaruiskun kärki vauvan suuhun. Suuntaa oraaliseen käyttöön tarkoitetun mittaruiskun kärki vauvan jompaankumpaan poskeen. Työnnä mäntää sisään hitaasti, vähän kerrallaan, kunnes mittaruisku on tyhjä.
- Hävitä käyttämättä jäänyt liuos. Irrota mäntä oraaliseen käyttöön tarkoitetun mittaruiskun säiliöstä. Pese oraaliseen käyttöön tarkoitetun mittaruiskun molemmat osat ja lääkemitta lämpimällä vedellä ja anna niiden ilmakuivua. Kun oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku on kuiva, työnnä mäntä takaisin säiliöön. Laita oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku ja lääkemitta säilöön seuraavaa käyttökertaa varten.

#### **Jos otat enemmän Kuvia kuin sinun pitäisi**

Jos otat enemmän Kuvia kuin lääkärisi on määrännyt, voit kokea haittavaikutuksia, kuten päänsärkyä ja huimausta. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin, jos olet ottanut enemmän Kuvia kuin sinun pitäisi.

#### **Jos unohtat ottaa Kuvia**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

#### **Jos lopetat Kuvanin oton**

Älä lopeta Kuvanin ottamista ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa, sillä veresi fenyylialaniinitasot voivat nousta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Muutamia allergisten reaktioiden tapauksia (kuten ihottumaa ja vakavia reaktioita) on raportoitu. Niiden esiintymistiheyttä ei tunneta (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Jos sinulla on punaisia, kutiavia kohoumia (nokkosihottumaa), nenän vuotamista, nopea tai epäsäännöllinen syke, kielen ja kurkun turvotusta, aivastelua, vinkuvaa hengitystä, vakavia hengitysvaikeuksia tai huimausta, sinulla voi olla vakava allerginen reaktio lääkkeeseen. Jos havaitset näitä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä useammalla kuin 1 ihmisellä 10:stä)  
Päänsärky ja vuotava nenä

Yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään 1 ihmisellä 10:stä)

Kurkkukipu, nenän verentungos tai tukkoinen nenä, yskä, ripuli, oksentelu, vatsakipu, liian alhaiset fenyylialaniinitasot verikokeissa, ruoansulatushäiriöt ja pahoinvointi (ks. kohta 2: ”Varoitukset ja varotoimet”).

Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Gastriitti (mahalaukun limakalvon tulehdus), esofagiitti (ruokatorven limakalvon tulehdus).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Kuvan säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa tai ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Kuvan sisältää**

- Vaikuttava aine on saproteriinidihydrokloridi. Jokainen tabletti sisältää 100 mg saproteriinidihydrokloridia (vastaa 77 mg saproteriinia).
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), vedetön kalsiumvetyfosfaatti, krosopovidoni tyyppi A, askorbiinihappo (E300), natriumstearyyliylijumaraatti ja riboflaviini (E101).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Kuvan 100 mg liukenevat tabletit ovat luonnonvalkoisia tai vaaleankeltaisia, ja niiden toisella puolella on merkintä ”177”.

Se on saatavilla 30, 120 tai 240 liukenevaa tablettia sisältävissä purkeissa, joissa on turvasuljin. Jokainen purkerke sisältää pienen kuivausainetta (silikageeli) sisältävän muoviputken.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanti

**Valmistaja**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanti

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi****Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Kuvan 100 mg jauhe oraaliliuosta varten saproteriinidihydrokloridi (sapropterini dihydrochloridum)**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Kuvan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kuvia
3. Miten Kuvia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kuvanin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Kuvan on ja mihin sitä käytetään**

Kuvan sisältää vaikuttavana aineena saproteriinia, joka on keinotekoinen kopio elimistön omasta, tetrahydrobiopteriniiksi (BH4) kutsutusta aineesta. Elimistö tarvitsee BH4:ää voidakseen käyttää fenyylialaniiniksi kutsuttua aminohappoa toisen, tyrosiiniksi kutsutun aminohapon valmistamiseen.

Kuvia käytetään kaikenikäisille potilaille hyperfenyylialaninemian (HPA) tai fenyyliketonurian (PKU) hoitoon. HPA ja PKU johtuvat veren poikkeavan korkeista fenyylialaniinipitoisuuksista, jotka voivat olla haitallisia. Kuvan laskee näitä tasoja, kun sitä annetaan potilaille, joille saadaan vaste BH4-hoidolle, ja voi siten auttaa lisäämään ruokavalion sisältämän fenyylialaniinin määrää.

Tätä lääkevalmistetta käytetään myös kaikenikäisille potilaille hoidettaessa BH4:n puutokseksi kutsuttua perinnöllistä sairautta, jossa elimistö ei kykene tuottamaan riittävästi BH4:ää. Hyvin alhaisten BH4-pitoisuuksien vuoksi fenyylialaniinia ei voida käyttää kunnolla ja sen pitoisuudet nousevat, mikä johtaa vahingollisiin seurauksiin. Korvaamalla sen BH4:n, jota elimistö ei kykene tuottamaan, Kuvan vähentää veren vahingollisen liian fenyylialaniinin määrää ja lisää fenyylialaniinin ravitsemuksellista siedettävyyttä.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Kuvia**

##### **Älä ota Kuvia**

- Jos olet allerginen saproteriinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Kuvia, erityisesti

- jos olet yli 65-vuotias
- jos sinulla on munuais- tai maksaongelmia

- jos olet sairas. On suositeltavaa ottaa yhteyttä lääkäriin sairauden aikana, sillä veren fenyylialaniinitasot voivat nousta.
- jos sinulla on kouristusalttius.

Kun sinua hoidetaan Kuvanilla tutkii lääkäri veresi sen sisältämän fenyylialaniini- ja tyrosiinimäärän selvittämiseksi, ja päättää tarvittaessa Kuvan-annoksesi tai ruokavaliosi muuttamisesta.

Sinun on jatkettava ruokavaliohoitoasi lääkärin suosittelemalla tavalla. Älä muuta ruokavaliotasi ottamatta yhteyttä lääkäriisi. Vaikka käyttäisit Kuvania, sinulle voi kehittyä vakavia neurologisia sairauksia, jos fenyylialaniinitasot eivät ole kunnolla hallinnassa. Lääkärin on edelleen usein tarkistettava veresi fenyylialaniinitasot Kuvan-hoidon aikana, **jotta varmistutaan siitä, että veresi fenyylialaniinitasot eivät ole liian korkeita tai liian alhaisia.**

### **Muut lääkevalmisteet ja Kuvan**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Sinun on kerrottava lääkärille erityisesti, jos käytät:

- levodopaa (käytetään Parkinsonin taudin hoidossa)
- syövän hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. metotreksaattia)
- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. trimetopriimia)
- lääkkeitä, jotka aiheuttavat verisuonten laajenemista (esim. glyseryylitritraattia (GTN), isosorbiditritraattia (ISDN), natriumnitroprussidia (NNP), molsidomiinia, minoksidiliä).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet raskaana, lääkärisi sinulle, miten fenyylialaniinitasoja kontrolloidaan riittävästi. Jos näitä ei kontrolloida tarkoin ennen raskautta ja raskauden aikana, sillä voi olla sinulle ja lapsellesi haitallisia vaikutuksia. Lääkäri valvoo ravinnosta saatavan fenyylialaniinin rajoittamista ennen raskautta ja raskauden aikana.

Jos tarkka ravinnon hallinta ei laske riittävästi veren fenyylialaniinitasoja, lääkäri harkitsee, tuleeko sinun ottaa tätä lääkettä.

Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Kuvanin ei uskota vaikuttavan ajamiseen ja koneiden käyttökykyyn.

### **Kuvan sisältää kaliumsitraattia (E332)**

Tämä lääke sisältää kaliumia 0,3 mmol (12,6 mg) per annospussi. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

## **3. Miten Kuvania otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

### **Annostelu PKU-taudissa**

Kuvanin suositeltu aloitusannos potilaille, joilla on PKU, on 10 mg kehon painokiloa kohti. Ota Kuvan yhtenä päivittäisenä annoksena aterian yhteydessä imeytymisen lisäämiseksi, samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin. Lääkäri voi säätää annosta vointisi mukaan, yleisimmin annos on 5–20 mg kehon painokiloa kohti.



### Annostelu BH4:n puutoksessa

Kuvanin suositeltu aloitusannos potilaille, joilla on BH4:n puutos, on 2-5 mg kehon painokiloa kohti. Ota Kuvan aterian yhteydessä imeytymisen lisäämiseksi. Jaa päivittäinen kokonaisannos 2 tai 3 osaan otettavaksi päivän mittaan. Annosta voidaan säätää vointisi mukaan aina 20 mg:aan asti kehon painokiloa kohti päivässä.

### Alla oleva taulukko on esimerkki siitä, miten oikea annos lasketaan

Kehon paino (kg)	100 mg:n annospussien lukumäärä (annos 10 mg/kg)	100 mg:n annospussien lukumäärä (annos 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8

### Käyttötapa

PKU-potilaiden päivittäinen kokonaisannos otetaan kerran päivässä samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin.

Potilailla, joilla on BH4:n puutos, päivittäinen kokonaisannos jaetaan 2 tai 3 annokseen päivän mittaan.

### Käyttö potilaille, joiden kehon paino on yli 20 kg

Varmista, että tiedät, minkä annoksen Kuvan-jauhetta lääkärisi määräsi. Suurempia annoksia varten lääkäri voi myös määrätä Kuvan 500 mg jauhetta oraaliliuosta varten. Varmista, pitääkö sinun käyttää Kuvan 100 mg jauhetta oraaliliuosta varten vai molempia lääkkeitä, kun valmistelet annoksesi. Avaa annospussi(t) vasta, kun olet valmis käyttämään niitä.

### *Annospussi(e)n valmistelu*

- Avaa Kuvan jauhe oraaliliuosta varten -annospussi(t) taittamalla ja repimällä tai leikkaamalla annospussin oikeassa yläkulmassa sijaitsevaa pisteviivaa pitkin.
- Tyhjennä pussi(e)n sisältö 120–240 ml:n vesimäärään. Kun Kuvan-jauhe on liuennut veteen, liuoksen tulee olla kirkasta ja väriltään väritöntä tai kellertävää.

### *Lääkkeen ottaminen*

- Juo liuos 30 minuutin kuluessa.

### Käyttö lapsille, joiden kehon paino on 20 kg tai alle

Kun valmistellaan Kuvania lapsille, joiden kehon paino on 20 kg tai alle, käytä vain 100 mg:n annospusseja.

Annos perustuu kehon painoon, joka muuttuu lapsen kasvaessa. Lääkäri kertoo:

- kuinka monta Kuvan 100 mg -annospussia tarvitaan yhteen annokseen
- kuinka paljon vettä tarvitaan yhden Kuvan-annoksen sekoittamiseen
- kuinka paljon liuosta täytyy antaa lapselle lääkärin määräämän annoksen saavuttamiseksi.

Lapsen on juotava liuos aterian yhteydessä.

Anna lapselle lääkärin määräämä määrä liuosta 30 minuutin kuluessa sen liuottamisesta. Jos et voi antaa lapsen annosta 30 minuutin kuluessa jauheen liuottamisesta, sinun on valmistettava uusi liuos, sillä käyttämättä jäänyttä liuosta ei saa käyttää yli 30 minuutin kuluttua valmistamisesta.

### *Lapsen Kuvan-annoksen valmistamiseen ja antamiseen tarvittavat tarvikkeet*

- yhteen annokseen tarvittava määrä Kuvan 100 mg -annospusseja
- lääkemitta, jossa on tilavuusmerkinnät 20, 40, 60 ja 80 ml:n kohdalla
- lasi tai lääkemitta
- pieni lusikka tai muu puhdas väline sekoittamiseen
- oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku (tilavuusmerkinnät 1 ml:n välein) ( $\leq 10$  ml:n tilavuuksien antamiseen 10 ml:n mittaruisku ja  $> 10$  ml:n tilavuuksien antamiseen 20 ml:n mittaruisku)

Jos sinulla ei ole lääkemittaa jauheen liuottamiseen tai oraaliseen käyttöön tarkoitettua 10 ml:n tai 20 ml:n mittaruiskua, pyydä nämä tarvikkeet lääkäriltä.

### *Annoksen valmistelun ja ottamisen vaiheet:*

- Laita lääkärin määräämä määrä Kuvan 100 mg -annospusseja lääkemittaan. Kaada lääkemittaan lääkärin ohjeiden mukainen määrä vettä (esim. lääkäri on antanut ohjeeksi käyttää 20 ml yhden Kuvan-annospussin liuottamiseen). Varmista, että vettä on kupissa lääkärin ohjeiden mukainen määrä. Sekoita pienellä lusikalla tai muulla puhtaalla välineellä, kunnes jauhe on liennut. Kun jauhe on liennut veteen, liuoksen tulee olla kirkasta ja väriltään väritöntä tai kellertävää.
- Jos lääkäri on kehottanut antamaan vain yhden annoksen liuosta, työnnä oraaliseen käyttöön tarkoitettua mittaruiskun kärki mittaan. Vedä mäntää hitaasti taaksepäin niin, että saat mittaruiskuun lääkärin määräämän määrän liuosta.
- Siirrä mittaruisku lasin tai kupin päälle ja työnnä mäntää hitaasti sisään, kunnes kaikki mittaruiskussa ollut liuos on lasissa tai kupissa, jota käytetään lääkkeen antamiseen (esim. jos lääkäri on antanut ohjeeksi liuottaa kaksi Kuvan 100 mg -annospussia 40 ml:aan vettä ja antamaan 30 ml liuosta lapselle, sinun on käytettävä oraaliseen käyttöön tarkoitettua 20 ml:n mittaruiskua kaksi kertaa, jotta saat siirrettyä 30 ml (esim. 20 ml + 10 ml) liuosta lasiin tai lääkemittaan lääkkeen antamista varten). Käytä  $\leq 10$  ml:n tilavuuksien antamiseen oraaliseen käyttöön tarkoitettua 10 ml:n mittaruiskua ja  $> 10$  ml:n tilavuuksien antamiseen oraaliseen käyttöön tarkoitettua 20 ml:n mittaruiskua.
- Jos vauva on liian pieni juodakseen lasista tai kupista, voit antaa liuoksen oraaliseen käyttöön tarkoitettulla mittaruiskulla. Vedä lääkärin määräämä määrä lääkekupissa valmistettua valmista liuosta oraaliseen käyttöön tarkoitettuun mittaruiskuun ja aseta mittaruiskun kärki vauvan suuhun. Suuntaa oraaliseen käyttöön tarkoitettua mittaruiskun kärki vauvan jompaankumpaan poskeen. Työnnä mäntää sisään hitaasti, vähän kerrallaan, kunnes mittaruisku on tyhjä.
- Hävitä käyttämättä jäänyt liuos. Irrota mäntä oraaliseen käyttöön tarkoitettua mittaruiskun säiliöstä. Pese oraaliseen käyttöön tarkoitettua mittaruiskun molemmat osat ja lääkemitta lämpimällä vedellä ja anna niiden ilmakeuhua. Kun oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku on kuiva, työnnä mäntä takaisin säiliöön. Laita oraaliseen käyttöön tarkoitettu mittaruisku ja lääkemitta säiliöön seuraavaa käyttökertaa varten.

### **Jos otat enemmän Kuvia kuin sinun pitäisi**

Jos otat enemmän Kuvia kuin lääkärisi on määrännyt, voit kokea haittavaikutuksia, kuten päänsärkyä ja huimausta. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin, jos olet ottanut enemmän Kuvia kuin sinun pitäisi.

### **Jos unohdat ottaa Kuvia**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

### **Jos lopetat Kuvanin oton**

Älä lopeta Kuvanin ottamista ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa, sillä veresi fenyylialaniinitasot voivat nousta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Muutamia allergisten reaktioiden tapauksia (kuten ihottumaa ja vakavia reaktioita) on raportoitu. Niiden esiintymistiheyttä ei tunneta (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Jos sinulla on punaisia, kutiavia kohoumia (nokkosihottumaa), nenän vuotamista, nopea tai epäsäännöllinen syke, kielen ja kurkun turvotusta, aivastelua, vinkuvaa hengitystä, vakavia hengitysvaikeuksia tai huimausta, sinulla voi olla vakava allerginen reaktio lääkkeeseen. Jos havaitset näitä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä useammalla kuin 1 ihmisellä 10:stä)  
Päänsärky ja vuotava nenä

Yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään 1 ihmisellä 10:stä)  
Kurkkukipu, nenän verentungos tai tukkoinen nenä, yskä, ripuli, oksentelu, vatsakipu, liian alhaiset fenyylialaniinitasot verikokeissa, ruoansulatushäiriöt ja pahoinvointi (ks. kohta 2: ”Varoitukset ja varotoimet”).

Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)  
Gastriitti (mahalaukun limakalvon tulehdus), esofagiitti (ruokatorven limakalvon tulehdus).

#### Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### 5. Kuvanin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä annospussissa tai ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

#### 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

##### Mitä Kuvan sisältää

- Vaikuttava aine on saproteriinidihydrokloridi. Jokainen annospussi sisältää 100 mg saproteriinidihydrokloridia (vastaa 77 mg saproteriinia).
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), kaliumsitraatti (E332), sukraloosi (E955) ja askorbiinihappo (E300).

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Jauhe oraaliliuosta varten on kirkas luonnonvalkoista tai vaaleankeltaista jauhetta. Se on pakattu annospusseihin, jotka sisältävät 100 mg saproteriinidihydrokloridia.

Jokainen pahvipakkaus sisältää 30 annospussia.

**Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanti

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Kuvan 500 mg jauhe oraaliliuosta varten saproteriinidihydrokloridi (sapropterini dihydrochloridum)**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Kuvan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kuvia
3. Miten Kuvia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kuvanin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Kuvan on ja mihin sitä käytetään**

Kuvan sisältää vaikuttavana aineena saproteriinia, joka on keinotekoinen kopio elimistön omasta, tetrahydrobiopteriniiksi (BH4) kutsutusta aineesta. Elimistö tarvitsee BH4:ää voidakseen käyttää fenyylialaniiniksi kutsuttua aminohappoa toisen, tyrosiiniksi kutsutun aminohapon valmistamiseen.

Kuvia käytetään kaikenikäisille potilaille hyperfenyylialaninemian (HPA) tai fenyyliketonurian (PKU) hoitoon. HPA ja PKU johtuvat veren poikkeavan korkeista fenyylialaniinipitoisuuksista, jotka voivat olla haitallisia. Kuvan laskee näitä tasoja, kun sitä annetaan potilaille, joille saadaan vaste BH4-hoidolle, ja voi siten auttaa lisäämään ruokavalion sisältämän fenyylialaniinin määrää.

Tätä lääkevalmistetta käytetään myös kaikenikäisille potilaille hoidettaessa BH4:n puutokseksi kutsuttua perinnöllistä sairautta, jossa elimistö ei kykene tuottamaan riittävästi BH4:ää. Hyvin alhaisten BH4-pitoisuuksien vuoksi fenyylialaniinia ei voida käyttää kunnolla ja sen pitoisuudet nousevat, mikä johtaa vahingollisiin seurauksiin. Korvaamalla sen BH4:n, jota elimistö ei kykene tuottamaan, Kuvan vähentää veren vahingollisen liian fenyylialaniinin määrää ja lisää fenyylialaniinin ravitsemuksellista siedettävyyttä.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Kuvia**

##### **Älä ota Kuvia**

- Jos olet allerginen saproteriinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Kuvia, erityisesti

- jos olet yli 65-vuotias
- jos sinulla on munuais- tai maksaongelmia

- jos olet sairas. On suositeltavaa ottaa yhteyttä lääkäriin sairauden aikana, sillä veren fenyylialaniinitasot voivat nousta.
- jos sinulla on kouristusalttius.

Kun sinua hoidetaan Kuvanilla tutkii lääkäri veresi sen sisältämän fenyylialaniini- ja tyrosiinimäärän selvittämiseksi, ja päättää tarvittaessa Kuvan-annoksesi tai ruokavaliosi muuttamisesta.

Sinun on jatkettava ruokavaliohoitoasi lääkärin suosittelemalla tavalla. Älä muuta ruokavaliotasi ottamatta yhteyttä lääkäriisi. Vaikka käyttäisit Kuvania, sinulle voi kehittyä vakavia neurologisia sairauksia, jos fenyylialaniinitasot eivät ole kunnolla hallinnassa. Lääkärin on edelleen usein tarkistettava veresi fenyylialaniinitasot Kuvan-hoidon aikana, **jotta varmistutaan siitä, että veresi fenyylialaniinitasot eivät ole liian korkeita tai liian alhaisia.**

### **Muut lääkevalmisteet ja Kuvan**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Sinun on kerrottava lääkärille erityisesti, jos käytät:

- levodopaa (käytetään Parkinsonin taudin hoidossa)
- syövän hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. metotreksaattia)
- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. trimetopriimia)
- lääkkeitä, jotka aiheuttavat verisuonten laajenemista (esim. glyseryyliitrinitraattia (GTN), isosorbiditrinitraattia (ISDN), natriumnitroprussidia (NNP), molsidomiinia, minoksidiilia).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet raskaana, lääkärisi sinulle, miten fenyylialaniinitasoja kontrolloidaan riittävästi. Jos näitä ei kontrolloida tarkoin ennen raskautta ja raskauden aikana, sillä voi olla sinulle ja lapsellesi haitallisia vaikutuksia. Lääkäri valvoo ravinnosta saatavan fenyylialaniinin rajoittaminen ennen raskautta ja raskauden aikana.

Jos tarkka ravinnon hallinta ei laske riittävästi veren fenyylialaniinitasoja, lääkäri harkitsee, tuleeko sinun ottaa tätä lääkettä.

Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Kuvanin ei uskota vaikuttavan ajamiseen ja koneiden käyttökykyyn.

### **Kuvan sisältää kaliumsitraattia (E332)**

Tämä lääke sisältää kaliumia 1,6 mmol (62,7 mg) per annospussi. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

## **3. Miten Kuvania otetaan**

Kuvan 500 mg on tarkoitettu vain potilaille, joiden kehon paino on yli 25 kg.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

### **Annostelu PKU-taudissa**

Kuvanin suositeltu aloitusannos potilaille, joilla on PKU, on 10 mg kehon painokiloa kohti. Ota Kuvan yhtenä päivittäisenä annoksena aterian yhteydessä imeytymisen lisäämiseksi, samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin. Lääkäri voi säätää annosta vointisi mukaan, yleisimmin annos on 5–20 mg kehon painokiloa kohti.

### **Annostelu BH4:n puutoksessa**

Kuvanin suositeltu aloitusannos potilaille, joilla on BH4:n puutos, on 2–5 mg kehon painokiloa kohti. Ota Kuvan aterian yhteydessä imeytymisen lisäämiseksi. Jaa päivittäinen kokonaisannos 2 tai 3 osaan otettavaksi päivän mittaan. Annosta voidaan säätää vointisi mukaan aina 20 mg:aan asti kehon painokiloa kohti päivässä.

### **Käyttötapa**

PKU-potilaiden päivittäinen kokonaisannos otetaan kerran päivässä samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin.

Potilailla, joilla on BH4:n puutos, päivittäinen kokonaisannos jaetaan 2 tai 3 annokseen päivän mittaan.

Varmista, että tiedät, minkä annoksen Kuvan-jauhetta lääkärisi määräsi. Tarkkaa annosta varten lääkäri voi myös määrätä Kuvan 100 mg jauhetta oraaliliuosta varten. Varmista, pitääkö sinun käyttää vain Kuvan 500 mg jauhetta oraaliliuosta varten vai molempia lääkkeitä, kun valmistelet annoksesi. Avaa annospussi(t) vasta, kun olet valmis käyttämään niitä.

### *Annospussi(e)n valmistelu*

- Avaa Kuvan jauhe oraaliliuosta varten -annospussi(t) taittamalla ja repimällä tai leikkaamalla annospussin oikeassa yläkulmassa sijaitsevaa pisteviivaa pitkin.
- Tyhjennä pussi(e)n sisältö 120–240 ml:n vesimäärään. Kun jauhe on liennut veteen, liuoksen tulee olla kirkasta ja väriltään väritöntä tai kellertävää.

### *Lääkkeen ottaminen*

- Juo liuos 30 minuutin kuluessa.

### **Jos otat enemmän Kuvania kuin sinun pitäisi**

Jos otat enemmän Kuvania kuin lääkärisi on määrännyt, voit kokea haittavaikutuksia, kuten päänsärkyä ja huimausta. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin, jos olet ottanut enemmän Kuvania kuin sinun pitäisi.

### **Jos unohdat ottaa Kuvania**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

### **Jos lopetat Kuvanin oton**

Älä lopeta Kuvanin ottamista ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa, sillä veresi fenyylialaniinitasot voivat nousta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Muutamia allergisten reaktioiden tapauksia (kuten ihottumaa ja vakavia reaktioita) on raportoitu. Niiden esiintymistiheyttä ei tunneta (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Jos sinulla on punaisia, kutiavia kohoumia (nokkosihottumaa), nenän vuotamista, nopea tai epäsäännöllinen syke, kielen ja kurkun turvotusta, aivastelua, vinkuvaa hengitystä, vakavia hengitysvaikeuksia tai huimausta, sinulla voi olla vakava allerginen reaktio lääkkeeseen. Jos havaitset näitä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä useammalla kuin 1 ihmisellä 10:stä)  
Päänsärky ja vuotava nenä

Yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään 1 ihmisellä 10:stä)  
Kurkkukipu, nenän verentungos tai tukkoinen nenä, yskä, ripuli, oksentelu, vatsakipu, liian alhaiset fenyylialaniinitasot verikokeissa, ruoansulatushäiriöt ja pahoinvointi (ks. kohta 2: ”Varoitukset ja varotoimet”).

Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)  
Gastriitti (mahalaukun limakalvon tulehdus), esofagiitti (ruokatorven limakalvon tulehdus).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Kuvan säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä annospussissa tai ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Kuvan sisältää**

- Vaikuttava aine on saproteriinidihydrokloridi. Jokainen annospussi sisältää 500 mg saproteriinidihydrokloridia (vastaa 384 mg saproteriinia).
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), kaliumsitraatti (E332), sukraloosi (E955) ja askorbiinihappo (E300).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Jauhe oraaliliuosta varten on kirkas luonnonvalkoista tai vaaleankeltaista. Se on pakattu annospusseihin, jotka sisältävät 500 mg saproteriinidihydrokloridia.

Jokainen pahvipakkaus sisältää 30 annospussia.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanti



**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.