

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kuvan 100 mg tirpinamosios tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tirpinamojoje tabletėje yra 100 mg sapropterino dihidrochlorido (atitinka 77 mg sapropterino).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tirpinamoji tabletė

Baltai gelsva tirpinamoji tabletė su „177“ įspaudu vienoje pusėje.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Kuvan skirtas suaugusių žmonių bei bet kokio amžiaus vaikų, sergančių fenilketonurija (FKU), hiperfenilalaninemijos (HFA) gydymui. Gydomi tik tie pacientai, kurie reaguoja į tokį gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Kuvan taip pat skiriamas suaugusių žmonių bei įvairaus amžiaus vaikų, kuriems buvo nustatytas tetrahydrobiopterino (BH4) trūkumas, hiperfenilalaninemijos (HFA) gydymui. Gydomi tik tie pacientai, kurie reaguoja į tokį gydymą (žr. 4.2 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Kuvan privalo pradėti skirti ir prižiūrėti gydytojas, turintis patirties gydant FKU bei BH4 trūkumą.

Vartojant šį vaistinį preparatą, būtina kartu su maistu gaunamo fenilalanino bei bendrojo baltymo kiekio kontrolė, siekiant užtikrinti reikiamą fenilalanino kiekį kraujyje bei mitybinį balansą.

Kadangi HFA dėl FKU ar BH4 trūkumo yra lėtinė būklė, Kuvan, jeigu nustatyta, kad pacientas reaguoja į gydymą, numatoma vartoti ilgą laiką. (žr. 5.1 skyrių)

#### Dozavimas

##### *FKU*

Pradinė Kuvan dozė FKU sergantiems suaugusiems pacientams ir vaikams yra 10 mg/kg kūno svorio vieną kartą per parą. Dozė, norint pasiekti ir palaikyti reikiamą, gydytojo nustatytą fenilalanino kiekį kraujyje, apskaičiuojama nuo 5 iki 20 mg/kg kūno svorio per parą.

##### *BH4 trūkumas*

Pradinė Kuvan dozė suaugusiems žmonėms ir vaikams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, yra nuo 2 iki 5 mg/kg kūno svorio visa dozė per parą. Dozė galima koreguoti iki 20 mg/kg visos dozės per parą.

Kuvan tiekiamas 100 mg tabletėmis. Pagal kūno masę apskaičiuotą paros dozę reikia apvalinti iki artimiausių 100 mg. Pavyzdžiui, apskaičiuota 401–450 mg dozė apvalinama iki 400 mg, kuriuos atitinka 4 tabletės. Apskaičiuota 451–499 mg dozė apvalinama iki 500 mg, kuriuos atitinka 5 tabletės.

#### Dozės koregavimas

Gydymas sapropterinu fenilalanino kiekį kraujyje gali sumažinti žemiau siekiamo terapinio lygio. Gali prireikti koreguoti Kuvan dozę arba keisti su maistu gaunamo fenilalanino kiekį tam, kad fenilalanino kiekis kraujyje pasiektų ir išsilaikytų norimame terapiniame diapazone.

Fenilalanino ir tirozino kiekis kraujyje, ypač vaikų populiacijoje, turi būti tiriamas praėjus vienai arba dviem savaitėms po kiekvieno dozės priderinimo ir po to dažnai tikrinamas kontroliuojant gydančiam gydytojui.

Jeigu gydant Kuvan pastebima, kad fenilalanino kiekio kraujyje reguliavimas yra nepakankamas, prieš apsisprendžiant keisti sapropterino dozę, reikia įsitikinti, ar pacientas griežtai laikėsi paskirto gydymo ir dietos.

Nutraukti gydymą galima tik prižiūrint gydytojui. Pacientą gali prireikti dažniau tikrinti, kadangi fenilalanino kiekis kraujyje gali padidėti. Norint išlaikyti fenilalanino kiekį kraujyje norimame terapiniame diapazone gali būti reikalingas dietos modifikavimas.

#### Atsako nustatymas

Ypač svarbu gydymą pradėti vartoti kuo anksčiau, kad dėl nuolatinio fenilalanino pertekliaus kraujyje neatsirastų negrįžtamų neurologinių sutrikimų klinikinių požymių vaikams ir kognityvinių bei psichikos sutrikimų suaugusiems žmonėms.

Atsakas į šį vaistinį preparatą apibrėžiamas fenilalanino kiekio kraujyje sumažėjimu. Fenilalanino kiekį kraujyje reikia tikrinti prieš pradėdant vartoti Kuvan ir praėjus vienai rekomenduojamos pradinės dozės vartojimo savaitei. Jei nustatomas nepatenkinamas fenilalanino kiekio kraujyje mažėjimas, dozę kas savaitę galima didinti ne daugiau kaip iki 20 mg/kg kūno svorio per parą, tęsiant visą pirmąjį mėnesį kas savaitę atliekamus fenilalanino kiekio kraujyje matavimus. Šiuo laikotarpiu reikia palaikyti vienodą su maistu gaunamo fenilalanino kiekį.

Patenkinamu atsaku laikoma, jeigu fenilalanino kiekis kraujyje sumažėjo  $\geq 30$  procentų, arba, jeigu pasiekiamas gydančio gydytojo kiekvienam pacientui individualiai nustatytas fenilalanino kiekis. Pacientai, kuriems minėtas atsakas per aukščiau aprašytą vieno mėnesio bandomąjį periodą nepasireiškia, laikomi nereaguojančiais, šių pacientų gydyti Kuvan negalima ir Kuvan vartojimą reikia nutraukti.

Nustačius paciento atsaką į šį vaistinį preparatą, priklausomai nuo atsako stiprumo, dozę reikia parinkti nuo 5 iki 20 mg/kg kūno svorio per parą.

Fenilalanino ir tirozino kiekį kraujyje rekomenduojama matuoti kiekvieną kartą pakeitus dozę, praėjus vienai arba dviem savaitėms. Ir vėliau, kontroliuojant gydančiam gydytojui, šie matavimai atliekami dažnai.

Kuvan gydomi pacientai ir toliau privalo laikytis griežtos fenilalanino dietos bei reguliariai tikrintis klinikinę būklę (fenilalanino ir tirozino kiekio kraujyje nustatymas, maisto medžiagų įsisavinimo matavimas, psichomotorinės raidos įvertinimas).

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyvi pacientai*

Kuvan saugumas ir veiksmingumas vyresniems kaip 65 metų pacientams neištirti. Senyviems pacientams vaistinio preparato turi būti skiriama atsargiai.

*Pacientai, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi*

Kuvan saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra inkstų arba kepenų nepakankamumas, neištirti. Tokiems pacientams vaistinio preparato turi būti skiriama atsargiai.

*Vaikų populiacija*

Dozavimas yra toks pat suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams.

Vartojimo metodas

Kuvan tabletės vartotinos su maistu norint padidinti vaisto absorbciją.

FKU sergantiems pacientams Kuvan turėtų būti skiriamas kaip vienkartinė paros dozė, vartotina kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, geriausiai ryte.

Pacientams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, visą paros dozę reikia dalyti į 2 ar 3 dalis ir tolygiai paskirstyti.

Pacientą reikia įspėti, kad nenurytų sausiklio kapsulės, kuri įdėta į buteliuką.

Gydymui skirtų tablečių skaičius suberiamas į stiklinę arba taurelę vandens ir maišoma, kol ištirps. Tam gali prireikti kelių minučių. Norint greičiau ištirpinti tabletes, jas galima susmulkinti. Tirpale gali atsirasti vaistinio preparato veiksmingumui nesvarbių smulkių nuosėdų. Tirpalą reikia išgerti per 15–20 minučių.

*Pacientai, kurių kūno svoris didesnis nei 20 kg*

Gydymui skirtų tablečių skaičius suberiamas į stiklinę arba taurelę vandens (120–240 ml) ir maišoma, kol ištirps.

*Vaikai, kurių kūno svoris neviršija 20 kg*

Kuvan pakuotėje nėra matavimo priemonių, reikalingų dozavimui vaikams, kurių kūno svoris neviršija 20 kg (t.y. taurelės, sugraduotos 20, 40, 60, 80 ml padalomis, 10 ml ir 20 ml geriamųjų švirkštų, sugraduotų 1 ml padalomis). Šios priemonės tiekiamos specializuotiems vaikų įgimtų medžiagų apykaitos sutrikimų centrams, kad jos būtų pateikiamos pacientų globėjams.

Priklausomai nuo dozės (mg/kg per parą), atitinkamą tablečių kiekį reikia ištirpinti vandens tūryje, kuris nurodytas 1-4 lentelėse, tuo tarpu skiriamo tirpalo tūris apskaičiuojamas pagal skirtą visą paros dozę. Gydymui paskirta 2, 5, 10 ir 20 mg/kg per parą tablečių dozė suberiama į taurelę (kuri yra atitinkamai sugraduota 20, 40, 60 ir 80 ml padalomis), įpilamas vandens kiekis, nurodytas 1–4 lentelėse, ir maišoma, kol ištirps.

Jeigu reikia vartoti tik dalį šio tirpalo, reikia naudoti geriamąjį švirkštą skiriamam tirpalo tūriui ištraukti. Tada tirpalas gali būti perkeltas į kitą taurelę, skirtą vaistiniam preparatui vartoti. Mažiems kūdikiams galima vartoti į burną geriamuoju švirkštu. 10 ml geriamasis švirkštas turi būti naudojamas ≤ 10 ml tūrio vartojimui, 20 ml geriamasis švirkštas > 10 ml tūrio vartojimui.

**1 lentelė. 2 mg/kg per parą dozavimo lentelė vaikams, sveriantiems iki 20 kg**

Svoris (kg)	Visa dozė (mg/parą)	Ištirpinamų tablečių kiekis (tik 100 mg stiprumui)	Tirpalo tūris (ml)	Skiriamo tirpalo tūris (ml)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

\* Atitinka visos paros dozės tūrį.

Nepanaudotą tirpalą išpilkite per 20 minučių nuo tablečių ištirpinimo.

**2 lentelė. 5 mg/kg per parą dozavimo lentelė vaikams, sveriantiems iki 20 kg**

Svoris (kg)	Visa dozė (mg/parą)	Ištirpinamų tablečių kiekis (tik 100 mg stiprumui)	Tirpalo tūris (ml)	Skiriamo tirpalo tūris (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

\* Atitinka visos paros dozės tūrį.

Nepanaudotą tirpalą išpilkite per 20 minučių nuo tablečių ištirpinimo.

**3 lentelė. 10 mg/kg per parą dozavimo lentelė vaikams, sveriantiems iki 20 kg**

Svoris (kg)	Visa dozė (mg/parą)	Ištirpinamų tablečių kiekis (tik 100 mg stiprumui)	Tirpalo tūris (ml)	Skiriamo tirpalo tūris (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

\* Atitinka visos paros dozės tūrį.

Nepanaudotą tirpalą išpilkite per 20 minučių nuo tablečių ištirpinimo.

**4 lentelė. 20 mg/kg per parą dozavimo lentelė vaikams, sveriantiems iki 20 kg**

Svoris (kg)	Visa dozė (mg/parą)	Ištirpinamų tablečių kiekis (tik 100 mg stiprumui)	Tirpalo tūris (ml)	Skiriamo tirpalo tūris (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

\* Atitinka visos paros dozės tūrį.

Nepanaudotą tirpalą išpilkite per 20 minučių nuo tablečių ištirpinimo.

Norint išvalyti, reikia išimti stūmoklį iš geriamojo švirkšto cilindro. Abi geriamojo švirkšto dalis ir taurelę reikia nuplauti šiltu vandeniu ir išdžiovinti ore. Kai geriamasis švirkštas bus sausas, reikia vėl įstatyti stūmoklį į cilindrą. Geriamąjį švirkštą ir taurelę reikia pasilikti iki kito naudojimo.

#### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

##### Dietos laikymasis

Kuvan gydomi pacientai ir toliau privalo laikytis griežtos dietos dėl fenilalanino bei reguliariai tirtis klinikinę būklę (fenilalanino ir tirozino kiekio kraujyje nustatymas, maisto medžiagų įsisavinimo matavimas, psichomotorinės raidos įvertinimas).

##### Mažas fenilalanino ir tirozino kiekis kraujyje

Nuolatiniai arba pasikartojantys fenilalanino-tirozino-dihidroksi-L-fenilalanino (DOPA) metabolinio kelio sutrikimai gali nulemti kūno baltymų ir nervų signalo nešiklių (neurotransmiterių) sintezės trūkumą. Užsitęsusi fenilalanino ir tirozino kraujyje trūkumo būsena kūdikystėje susijusi su sutrikusiu neurologiniu vystymusi. Vartojant Kuvan būtina kontroliuoti su maistu gaunamą fenilalanino bei bendrojo baltymo kiekį, siekiant užtikrinti reikiamą fenilalanino ir tirozino kiekį kraujyje bei mitybinį balansą.

##### Sveikatos sutrikimai

Sergant rekomenduojama gydytojo konsultacija, kadangi gali padidėti fenilalanino kiekis kraujyje.

##### Traukuliai

Pacientams, gydomiems levodopa, Kuvan reikia skirti atsargiai. Levodopą ir sapropteriną kartu vartojusiems pacientams, kuriems trūksta BH4, pastebėta traukulių priepuolių, traukulių priepuolių pasunkėjimo, padidėjusio jaudrumo ir dirglumo atvejų (žr. 4.5 skyrių).

##### Gydymo nutraukimas

Nutraukus gydymą galimas pablogėjimas, kuris reiškiasi didesniu nei prieš pradedant gydymą fenilalanino kiekiu kraujyje.

##### Sudėtyje esantis natriis

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis iš esmės yra „be natrio“.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Nors kartu skiriamų dihidrofolato reduktazės inhibitorių (pvz., metotreksato, trimetoprino) sąveika netirta, tokie vaistai gali paveikti BH4 metabolizmą. Kartu su Kuvan tokius vaistinius preparatus rekomenduojama skirti atsargiai.

BH4 yra azoto oksido sintetazės kofaktorius. Kuvan vartoti reikia atsargiai su visais, taip pat ir lokaliai vartojimui skirtais vaistiniais preparatais, kurie, keisdami azoto oksido (NO) metabolizmą ir veikimą, praplečia kraujagysles, tarp jų ir įprastais NO donorais (pvz., gliceriltrinitratu (GTN), izosorbiddinitratu (ISDN), natrio nitroprusidu (NNP), molsidominu), 5 tipo fosfodiesterazės (FDE-5) slopikliais ir minoksidiliu.

Pacientams, gydomiems levodopa, Kuvan reikėtų skirti atsargiai. Levodopą ir sapropteriną kartu vartojusiems pacientams, kuriems trūksta BH4, pastebėta traukulių priepuolių, traukulių priepuolių pasunkėjimo, padidėjusio jaudrumo ir dirglumo atveju.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie Kuvan vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam periodui neparodė.

Atliekant fenilketonurija sergančių motinų kolektyvinių tyrimą, kuriame buvo tiriamas nedidelis kiekis FKU sergančių moterų nėštumų ir naujagimių (apie 300–1000), gauti duomenys apie su liga susijusią riziką motinai ir (arba) embrionui ar vaisiui parodė, kad nekontroliuojamas didesnis nei 600 µmol/l fenilalanino kiekis yra susijęs su labai dideliu neurologinių, širdies, veido dismorfizmo ir augimo sutrikimų dažniu.

Todėl prieš pastojant ir nėštumo metu būtina griežta fenilalanino kiekio motinos kraujyje kontrolė. Jeigu prieš pastojant ir nėštumo metu fenilalanino kiekis motinos kraujyje nėra griežtai kontroliuojamas, tai gali pakenkti ir motinai, ir vaisiui. Šioje pacientų grupėje, prieš pastojant ir nėštumo metu, geriausias pasirinkimas yra prižiūrint gydytojui apriboti su maistu gaunamo fenilalanino suvartojimą.

Kuvan skiriamas tik tuo atveju, jeigu griežtas dietos laikymasis nepakankamai sumažina fenilalanino kiekį kraujyje. Nėščioms moterims skiriama atsargiai.

##### Žindymas

Nežinoma, ar sapropterinas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Kuvan neturi būti vartojamas žindymo metu.

##### Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu sapropterino poveikis patinų ir patelių vaisingumui nenustatytas.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Kuvan gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Maždaug 35 % iš 579 4 metų arba vyresnių pacientų, gydytų sapropterino dihidrochloridu (5-20 mg/kg kūno svorio per parą), klinikiniuose Kuvan tyrimuose patyrė šalutinį poveikį. Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos yra galvos skausmas ir rinorėja.

Kitame klinikiniame tyrime maždaug 30 % iš 27 jaunesnių nei 4 metų amžiaus vaikų, gydytų sapropterino dihidrochloridu (10 arba 20 mg/kg per parą), patyrė nepageidaujamų reakcijų. Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos yra sumažėjęs aminorūgščių kiekis (hipofenilalaninemija), vėmimas ir rinitas.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Centriniuose klinikiniuose Kuvan tyrimuose ir po pateikimo į rinką nustatytos nepageidaujamos reakcijos pateiktos lentelėje.

Žemiau pateikti apibrėžimai taikomi toliau naudojami dažnio terminologijai:

Labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ), nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

#### Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant sunkias alergines reakcijas) ir bėrimą.

#### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažni: hipofenilalaninemija.

#### Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: galvos skausmas.

#### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Labai dažni: rinorėja.

Dažni: ryklės ir gerklų skausmas, užsikimšusi nosis, kosulys.

#### Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, dispepsija, pykinimas.

Dažnis nežinomas: gastritas, ezofagitas.

#### Vaikų populiacija

Vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas iš esmės buvo panašūs kaip ir suaugusiesiems pacientams.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

## **4.9 Perdozavimas**

Paskyrus didesnę nei rekomenduojamą 20 mg/kg/parai sapropterino dihidrochlorido dozę buvo pranešta apie galvos skausmą ir svaigimą. Perdozavimas gydomas atsižvelgiant į simptomus. Atliekant vienos 100 mg/kg viršterapinės dozės (5 kartus didesnė už maksimalią rekomenduojamą dozę) tyrimą, pastebėtas QT intervalo sutrumpėjimas (–8,32 ms). Tai turėtų būti įvertinta gydant pacientus, turinčius trumpą QT intervalą (pvz., pacientus su šeiminiu trumpojo QT sindromu).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo trakto ir metabolizmo produktai, įvairūs virškinimo trakto ir metabolizmo produktai, ATC kodas – A16AX07

## Veikimo mechanizmas

Hiperfenilalaninemija (HFA) diagnozuojama esant nenormaliam fenilalanino kiekio kraujyje padidėjimui, kurį dažniausiai nulemia autosominės recesyvinės mutacijos genuose, koduojančiuose fenilalanino hidroksilazę (fenilketonurijos, FKU atveju) arba fermentus, dalyvaujančius 6R-tetrahidrobiopterino (6R-BH4) biosintezėje ar regeneracijoje (BH4 trūkumo atveju). BH4 trūkumą nulemia daugelis sutrikimų, atsirandančių dėl mutacijų arba delecijų viename iš genų, koduojančių vieną iš penkių fermentų, kurie dalyvauja BH4 biosintezėje arba metabolizme. Abiem atvejais fenilalaninas neefektyviai verčiamas į tirozino aminorūgštį, todėl kraujyje didėja fenilalanino kiekis.

Sapropterinas yra sintetinis variantas natūraliai organizme randamo 6R-BH4, kuris yra fenilalanino, tirozino ir triptofano hidroksilazių kofaktorius.

Kuvan skiriant pacientams, sergantiems BH4 reaguojančia į gydymą FKU forma, siekiama sustiprinti fenilalanino hidroksilazės su defektais aktyvumą ir tuo pačiu padidinti arba atstatyti fenilalanino oksidacinį metabolizmą, kurio pakaktų sumažinti arba palaikyti normalų fenilalanino kiekį kraujyje ar sustabdyti arba sumažinti tolimesnį fenilalanino kaupimąsi, ir padidinti organizmo toleranciją į mitybą įtraukiamam fenilalaninui. Kuvan skiriant pacientams, kuriems trūksta BH4, siekiama atstatyti BH4 kiekį ir tuo pačiu fenilalanino hidroksilazės aktyvumą.

## Klinikinis veiksmingumas

Kuvan trečios fazės klinikinę plėtojimo programą sudarė du atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojami sergančių FKU pacientų tyrimai. Jų rezultatai įrodo Kuvan vaisto veiksmingumą mažinant fenilalanino kiekį kraujyje ir didinant fenilalanino, gaunamo su maistu, toleravimą.

88 tiriamiesiems, sergantiems mažai kontroliuojama FKU, kurie patikrinimo metu turėjo padidėjusį fenilalanino kiekį kraujyje, sapropterino dihidrochloridas, skiriamas 10 mg/kg kūno svorio per parą, lyginant su placebo, gerokai sumažino fenilalanino kiekį kraujyje. Kuvan ir placebo grupėse fenilalanino kiekis kraujyje, pradėjus gydymą, buvo panašus ir vidutinis jo  $\pm$ SN pradiniam taške buvo atitinkamai  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$  arba  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$ . Šešių savaičių tyrimo pabaigoje fenilalanino kiekio kraujyje vidutinis  $\pm$ SN sumažėjimas nuo pradinio taško sapropterinu gydytoje grupėje ( $n = 41$ ) buvo  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ , lyginant su  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$  padidėjimu placebo grupėje ( $n = 47$ ) ( $p < 0,001$ ). 41,9 % sapropterinu gydytų pacientų (13/31) bei 13,2 % placebo vartojusių pacientų (5/38), kuriems gydymo pradžioje fenilalanino kiekis kraujyje buvo  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ , šešių savaičių trukmės tyrimo pabaigoje fenilalanino kiekis kraujyje pasiekė  $< 600 \mu\text{mol/l}$  ( $p = 0,012$ ).

Atskirame 10 savaičių trukmės placebo kontroliuojamame tyrime, 45 FKU sergantys pacientai, kuriems fenilalanino kiekis kraujyje buvo palaikomas nuolatine fenilalaniną ribojančia dieta (prieš tyrimą pacientų kraujyje buvo  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$  fenilalanino), atsitiktinai 3:1 santykiu suskirstyti į sapropterino dihidrochloridu 20 mg/kg kūno svorio per parą gydomų grupę ( $n = 33$ ) ir grupę vartojusių placebo ( $n = 12$ ). Po trijų gydymo savaičių sapropterino dihidrochloridu (20 mg/kg kūno svorio per parą), fenilalanino kiekis kraujyje stipriai sumažėjo; fenilalanino kiekio kraujyje vidutinis  $\pm$ SN sumažėjimas nuo pradinio taško šioje grupėje buvo  $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). Po trijų savaičių abiejų grupių pacientai, gydyti sapropterinu ir placebo, ir toliau laikėsi fenilalaniną ribojančios dietos, o kontroliuojamas fenilalanino kiekis, siekiant palaikyti fenilalanino kiekį kraujyje ties  $< 360 \mu\text{mol/l}$  riba, buvo didinamas arba mažinamas naudojant standartizuotus fenilalanino papildus. Lyginant sapropterinu gydytą grupę su placebo grupe, nustatytas nemažas maiste esančio fenilalanino toleravimo skirtumas. Maiste esančio fenilalanino toleravimo vidutinis  $\pm$ SN padidėjimas, sapropterino dihidrochloridu (20 mg/kg kūno svorio per parą) gydytoje grupėje, buvo  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg}$  kūno svorio per parą, lyginant su  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg}$  kūno svorio per parą placebo grupėje ( $p = 0,006$ ). Sapropterinu gydytai grupei viso maiste esančio fenilalanino toleravimo vidutinis  $\pm$ SN, gydat sapropterino dihidrochloridu 20 mg/kg kūno svorio per parą, buvo  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg}$  kūno svorio per parą, lyginant su  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg}$  kūno svorio per parą prieš gydymą.

## Vaikų populiacija

Kuvan saugumas, veiksmingumas ir populiacijos farmakokinetika buvo tiriami dviejuose atviruose tyrimuose, kuriuose dalyvavo < 7 metų vaikai.

Pirmasis tyrimas buvo daugiacentris, atviras, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, jame dalyvavo jaunesni kaip 4 metų amžiaus vaikai, kuriems patvirtinta fenilketonurijos (FKU) diagnozė. 26 savaitių tyrimo laikotarpiu < 4 metų 56 FKU sergantys pacientai vaikai atsitiktinai 1:1 santykiu suskirstyti vartoti 10 mg/kg per parą Kuvan ir kartu laikytis fenilalaniną ribojančios dietos (n = 27) arba tik laikytis fenilalaniną ribojančios dietos (n = 29).

Taip buvo siekiama, kad 26 savaitių tyrimo laikotarpiu viso stebimo vartojimo metu visiems pacientams fenilalanino kiekis kraujyje būtų išlaikytas, kad atitiktų 120–360  $\mu\text{mol/l}$  ribas (apibrėžiama kaip nuo  $\geq 120$  iki  $< 360$   $\mu\text{mol/l}$ ). Jeigu po maždaug 4 savaitių paciento fenilalanino toleravimas nepadidėjo  $> 20\%$ , palyginti su gydymo pradžia, Kuvan dozė vienu kartu buvo padidinta iki 20 mg/kg per parą.

Šio tyrimo rezultatai parodė, kad vartojant 10 arba 20 mg/kg Kuvan per parą ir kartu laikantis fenilalaniną ribojančios dietos, sąlygojo statistiškai patikimą fenilalanino, gaunamo su maistu, toleravimo pagerėjimą, palyginti su vien fenilalanino, gaunamo su maistu, ribojančios dietos laikymusi, išlaikant fenilalanino kiekį kraujyje tikslinėse ribose (nuo  $\geq 120$  iki  $< 360$   $\mu\text{mol/l}$ ). Koreguotasis vidutinis fenilalanino, gaunamo su maistu, toleravimas Kuvan kartu su fenilalaninu vartojusiųjų grupėje buvo 80,6 mg/kg per parą buvo statistiškai patikimai didesnis ( $p < 0,001$ ) nei koreguotasis vidutinis fenilalanino, gaunamo su maistu, toleravimas gydymo vien fenilalanino dieta grupėje (50,1 mg/kg per parą). Per klinikinio tyrimo tęsinį pacientai, vartodami Kuvan ir laikydami fenilalanino kiekį ribojančios dietos, toleravo su maistu gaunamą fenilalaniną; šis teigiamas poveikis truko ilgiau kaip 3,5 metų.

Antrasis tyrimas buvo daugiacentris, nekontroliuojamas, atviras tyrimas, skirtas įvertinti Kuvan 20 mg/kg/per parą, vartojamo kartu su fenilalanino vartojimą ribojančia dieta, saugumą ir poveikį, išsaugant neurokognityvinę funkciją FKU sergantiems vaikams, kurie įtraukiant į tyrimą buvo jaunesni nei 7 metų amžiaus. Tyrimo 1-oje dalyje (4 savaitių trukmės) buvo vertinamas pacientų atsakas į gydymą Kuvan; 2-oje tyrimo dalyje (per iki 7 metų trukmės stebėjimo laikotarpį) buvo vertinama į gydymą Kuvan reagavusių pacientų amžių atitinkanti neurokognityvinė funkcija ir stebimas ilgalaikis saugumas. Pacientai, kuriems diagnozuotas neurokognityvinis sutrikimas (IQ < 80), į tyrimą nebuvo įtraukti. Į 1-ąją dalį buvo įtraukti devyniasdešimt trys pacientai, o į 2-ąją dalį buvo įtraukti 65 pacientai, iš kurių 49 (75 %) pacientai tyrimą užbaigė, o 27 (42 %) pacientams po 7 metų gauti visos IQ skalės (FSIQ) duomenys.

Visose amžiaus grupėse visais laiko momentais vidutiniai fenilalanino kiekio kraujyje dieta kontroliuojami rodikliai buvo palaikomi 133  $\mu\text{mol/l}$  ir 375  $\mu\text{mol/l}$  intervale. Tyrimo pradžioje vidutinis Bayley-III balas (102, SN = 9,1, n=27), WPPSI-III balas (101, SN = 11, n = 34) ir WISC-IV balas (113, SN = 9,8, n = 4) atitiko vidutinį normaliai populiacijai būdingą intervalą.

Tarp 62 pacientų, kuriems atlikti mažiausiai du FSIQ vertinimai, vidutinio pokyčio per vidutiniškai 2 metų laikotarpį apatinė 95 % pasikliautinojo intervalo riba buvo  $-1,6$  balo su kliniškai tikėtina  $\pm 5$  balų nuokrypiu. Į tyrimą įtrauktiems jaunesniems kaip 7 metų amžiaus vaikams, ilgą laiką – vidutiniškai 6,5 metų – vartojusiems Kuvan, papildomo nepageidaujamo poveikio neužregistruota.

Jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams, kuriems nustatytas BH4 trūkumas, ribotos atrankos tyrimų su kitokiomis tos pačios aktyvios medžiagos (sapropterino) formuliotėmis ar neregistruotais BH4 preparatais neatlikta.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Sapropterinas absorbuojamas išgėrus tablečių tirpalo, o vidutinė maksimali koncentracija ( $C_{max}$ ) kraujyje pasiekama nevalgius ir praėjus 3–4 valandoms po dozės suvartojimo. Maistas turi įtakos sapropterino absorbcijos greičiui bei dydžiui. Efektyviau nei nevalgius sapropterinas absorbuojamas pavalgus riebaus, kaloringo maisto, kuris nulemia vidutiniškai 40–85 % aukštesnę maksimalią koncentraciją kraujyje, pasiekiamą praėjus 4–5 valandoms po vaisto suvartojimo.

Visiškas bioprieinamumas arba bioprieinamumas žmonėms išgėrus vaisto nežinomas.

### Pasiskirstymas

Neklinikiniuose tyrimuose, įvertinus bendrą bei sumažėjusią biopterino koncentraciją, nustatyta, kad sapropterinas pirmiausia patenka į inkstus, antinksčius ir kepenis. Žiurkėms sušvirkštus radioaktyviai žymėto sapropterino į veną, nustatyta, kad radioaktyvumas pasiekė embrionus. Viso biopterino ekskrecija į pieną įrodyta intraveniniu keliu eksperimentuose su žiurkėmis. Sušėrus 10 mg/kg kūno svorio sapropterino dihidrochlorido, viso biopterino koncentracijų padidėjimo nei embrionuose, nei piene žiurkėms nenustatyta.

### Biotransformacija

Pirmiausia sapropterino dihidrochloridas metabolizuojamas kepenyse bei verčiamas į dihidrobiopteriną ir biopteriną. Kadangi sapropterino dihidrochloridas yra sintetinis natūralaus 6R-BH4 variantas, manoma, kad jis metabolizuojamas, įskaitant 6R-BH4 regeneravimą, tuo pačiu būdu.

### Eliminacija

Sušvirkštus į veną žiurkėms sapropterino dihidrochlorido, jo daugiausia pasišalina su šlapimu. Sušėrus – pašalinamas su išmatomis ir tik nedidelė dalis su šlapimu.

### Populiacijos farmakokinetika

Sapropterino populiacijos farmakokinetikos analizė, į kurią buvo įtraukti pacientai nuo gimimo iki 49 metų, parodė, kad kūno svoris yra vienintelė kovariantė, labai veikianti klirensą arba pasiskirstymą.

### Vaistinių preparatų sąveika

#### *In vitro* tyrimai

Atliekant tyrimus *in vitro* sapropterinas neslopino CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ar CYP3A4/5 bei nesužadino CYP1A2, 2B6 ar 3A4/5.

Remiantis *in vitro* tyrimo duomenimis, terapinėmis dozėmis vartojamas sapropterino dihidrochloridas gali slopinti p glikoproteiną (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymą (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) žarnyne. BCRP slopinti reikia didesnės Kuvan koncentracijos žarnyne, negu P-gp, nes BCRP slopinimo potencija žarnyne ( $IC_{50} = 267 \mu M$ ) yra mažesnė, negu P-gp ( $IC_{50} = 158 \mu M$ ).

#### *In vivo* tyrimai

Sveikiems tiriamiesiems suvartojus vieną dozę Kuvan, maksimaliai terapinei dozei esant 20 mg/kg, nebuvo poveikio kartu pavartotos vienos dozės digoksino (P-gp substrato) farmakokinetikai. Remiantis *in vitro* ir *in vivo* rezultatais, nemanoma, kad kartu vartojant Kuvan padidėtų vaistinių preparatų, kurie yra BCRP substratai, sisteminės ekspozicijos galimybė.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo (centrinei nervų sistemai, kvėpavimo sistemai, širdies ir kraujagyslių sistemai, genitalijoms ir šlapimo takams) ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Sapropterino dihidrochlorido maksimaliomis žmonėms rekomenduojamomis ar šiek tiek didesnėmis dozėmis nuolat šeriamoms žiurkėms nustatytas inkstų morfologijos mikroskopinių pakitimų dažnio padidėjimas (bazofilinių kanalėlių kaupimasis).

Nustatyta, kad bakterijų ląstelėms sapropterinas yra silpnas mutagenas ir kad kuniškojo žiurkėno plaučių ir kiaušidžių ląstelėse padaugėjo aberacijų chromosomose. Tačiau nei žmogaus limfocitų *in vitro* tyrimu, nei pelių mikrobranduolių *in vivo* tyrimais neįrodyta, kad sapropterinas pasižymi genotoksiniu poveikiu.

Atlikus kancerogeninio poveikio tyrimą pelėms, šeriamoms 250 mg/kg kūno svorio per parą (dozės nuo 12,5 iki 50 kartų didesnės už žmogaus gydymąją dozę), navikus sukeliantis poveikis nenustatytas.

Farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose stebėtas vėmimas. Manoma, kad jis susijęs su sapropterino tirpalo pH.

Akivaizdaus teratogeninio poveikio nenustatyta nei žiurkėms, nei triušiams, kurie buvo veikiami dozėmis, apytikriai 3 ir 10 kartų pagal kūno paviršiaus plotą viršijančiomis maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Manitolis (E421)  
Bevandenis kalcio vandenilio fosfatas  
Krospovidonas A  
Askorbo rūgštis (E300)  
Natrio stearilo fumaratas  
Riboflavinai (E101)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.  
Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Buteliukai užsandarinti aliuminio folija. Į kiekvieną buteliuką įdėta plastikinė sausiklio (silikagelio) kapsulė.

Kiekviename buteliuke yra 30, 120, arba 240 tablečių.

Dėžutėje yra 1 buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

### Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### Ruošimas

Pacientą reikia įspėti, kad nenurytų sausiklio kapsulės, įdėtos į buteliuką.

Vartojimo instrukcija pateikiama 4.2 skyriuje.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Airija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/08/481/001

EU/1/08/481/002

EU/1/08/481/003

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2008 m. gruodžio mėn. 2 d.

Paskutinio perregistravimo data 2013 m. gruodžio mėn. 2 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Teksto peržiūros data {MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kuvan 100 mg milteliai geriamajam tirpalui  
Kuvan 500 mg milteliai geriamajam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### Kuvan 100 mg milteliai geriamajam tirpalui

Kiekviename paketėlyje yra 100 mg sapropterino dihidrochlorido (sapropterini dihydrochloridum) (atitinka 77 mg sapropterino).

*Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas*  
Kiekviename paketėlyje yra 0,3 mmol (12,6 mg) kalio.

### Kuvan 500 mg milteliai geriamajam tirpalui

Kiekviename paketėlyje yra 500 mg sapropterino dihidrochlorido (sapropterini dihydrochloridum) (atitinka 384 mg sapropterino).

*Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas*  
Kiekviename paketėlyje yra 1,6 mmol (62,7 mg) kalio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai geriamajam tirpalui  
Nuo baltos iki šviesiai geltonos spalvos milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Kuvan skirtas suaugusių žmonių bei bet kokio amžiaus vaikų, sergančių fenilketonurija (FKU), hiperfenilalaninemijos (HFA) gydymui. Gydomi tik tie pacientai, kurie reaguoja į tokį gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Kuvan taip pat skiriamas suaugusių žmonių bei įvairaus amžiaus vaikų, kuriems buvo nustatytas tetrahydrobiopterino (BH4) trūkumas, hiperfenilalaninemijos (HFA) gydymui. Gydomi tik tie pacientai, kurie reaguoja į tokį gydymą (žr. 4.2 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Kuvan privalo pradėti skirti ir prižiūrėti gydytojas, turintis patirties gydant FKU bei BH4 trūkumą.

Vartojant šį vaistinį preparatą, būtina kartu su maistu gaunamo fenilalanino bei bendrojo baltymo kiekio kontrolė, siekiant užtikrinti reikiamą fenilalanino kiekį kraujyje bei mitybinį balansą.

Kadangi HFA dėl FKU ar BH4 trūkumo yra lėtinė būklė, Kuvan, jeigu nustatyta, kad pacientas reaguoja į gydymą, numatoma vartoti ilgą laiką. (žr. 5.1 skyrių).

## Dozavimas

### *FKU*

Pradinė Kuvan dozė FKU sergantiems suaugusiems pacientams ir vaikams yra 10 mg/kg kūno svorio vieną kartą per parą. Dozė, norint pasiekti ir palaikyti reikiamą, gydytojo nustatytą fenilalanino kiekį kraujyje, apskaičiuojama nuo 5 iki 20 mg/kg kūno svorio per parą.

### BH4 trūkumas

Pradinė Kuvan dozė suaugusiems žmonėms ir vaikams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, yra nuo 2 iki 5 mg/kg kūno svorio visa dozė per parą. Dozę galima koreguoti iki 20 mg/kg visos dozės per parą.

Pacientams, kurių kūno svoris yra virš 20 kg, apskaičiuota paros dozė, pagrįsta kūno svoriu, turi būti apvalinama iki artimiausių 100 mg.

### Dozės koregavimas

Gydymas sapropterinu fenilalanino kiekį kraujyje gali sumažinti žemiau siekiamo terapinio lygio. Gali prireikti koreguoti Kuvan dozę arba keisti su maistu gaunamo fenilalanino kiekį tam, kad fenilalanino kiekis kraujyje pasiektų ir išsilaikytų norimame terapiniame diapazone

Fenilalanino ir tirozino kiekis kraujyje, ypač vaikų populiacijoje, turi būti tiriamas turi būti tiriamas praėjus vienai arba dviems savaitėms po kiekvieno dozės priderinimo ir po to dažnai tikrinamas kontroliuojant gydančiąjam gydytojui..

Jeigu gydant Kuvan pastebima, kad fenilalanino kiekio kraujyje reguliavimas yra nepakankamas, prieš apsisprendžiant keisti sapropterino dozę, reikia įsitikinti, ar pacientas griežtai laikėsi paskirto gydymo ir dietos.

Nutraukti gydymą galima tik prižiūrint gydytojui. Pacientą gali prireikti dažniau tikrinti, kadangi fenilalanino kiekis kraujyje gali padidėti. Norint išlaikyti fenilalanino kiekį kraujyje norimame terapiniame diapazone, gali būti reikalingas dietos modifikavimas.

### Atsako nustatymas

Ypač svarbu gydymą pradėti vartoti kuo anksčiau, kad dėl nuolatinio fenilalanino pertekliaus kraujyje neatsirastų negrįžtamų neurologinių sutrikimų klinikinių požymių vaikams ir kognityvinių bei psichikos sutrikimų suaugusiems žmonėms.

Atsakas į šį vaistinių preparatą apibrėžiamas fenilalanino kiekio kraujyje sumažėjimu. Fenilalanino kiekį kraujyje reikia tikrinti prieš pradėdant vartoti Kuvan ir praėjus vienai rekomenduojamos pradinės dozės vartojimo savaitei. Jei nustatomas nepatenkinamas fenilalanino kiekio kraujyje mažėjimas, dozę kas savaitę galima didinti ne daugiau kaip iki 20 mg/kg kūno svorio per parą, tęsiant visą pirmąjį mėnesį kas savaitę atliekamus fenilalanino kiekio kraujyje matavimus. Šiuo laikotarpiu reikia palaikyti vienodą su maistu gaunamo fenilalanino kiekį.

Patenkinamu atsaku laikoma, jeigu fenilalanino kiekis kraujyje sumažėjo  $\geq 30$  procentų, arba, jeigu pasiekiamas gydančio gydytojo kiekvienam pacientui individualiai nustatytas fenilalanino kiekis. Pacientai, kuriems minėtas atsakas per aukščiau aprašytą vieno mėnesio bandomąjį periodą nepasireiškia, laikomi nereaguojančiais, šių pacientų gydyti Kuvan negalima ir Kuvan vartojimą reikia nutraukti.

Nustačius paciento atsaką į šį vaistinių preparatą, priklausomai nuo atsako stiprumo, dozę reikia parinkti nuo 5 iki 20 mg/kg kūno svorio per parą.

Fenilalanino ir tirozino kiekį kraujyje rekomenduojama matuoti kiekvieną kartą pakeitus dozę, praėjus vienai arba dviems savaitėms. Ir vėliau, kontroliuojant gydančiajam gydytojui, šie matavimai atliekami dažnai. Kuvan gydomi pacientai ir toliau privalo laikytis griežtos fenilalanino dietos bei reguliariai tikrintis klinikinę būklę (fenilalanino ir tirozino kiekio kraujyje nustatymas, maisto medžiagų įsisavinimo matavimas, psichomotorinės raidos įvertinimas).

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyvi pacientai*

Kuvan saugumas ir veiksmingumas vyresniems kaip 65 metų pacientams neištirti. Senyviems pacientams vaisto turi būti skiriama atsargiai.

##### *Pacientai, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi*

Kuvan saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra inkstų arba kepenų nepakankamumas, neištirti. Tokiems pacientams vaistinio preparato turi būti skiriama atsargiai.

##### *Vaikų populiacija*

Dozavimas yra toks pat suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams.

#### Vartojimo metodas

Absorbcijos padidinimui Kuvan geriausiai skirti su maistu.

FKU sergantiems pacientams Kuvan turėtų būti skiriamas kaip vienkartinė paros dozė, vartotina kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, geriausiai ryte.

Pacientams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, visą paros dozę reikia dalyti į 2 ar 3 dalis ir tolygiai paskirstyti.

Tirpalas turi būti suvartojamas per 30 minučių nuo pradinio ištirpinimo. Nesuvartotas tirpalas po vartojimo turi būti išmestas.

##### *Pacientai, kurių kūno svoris viršija 20 kg*

Paketėlio (-ių) turinys turi būti suberiamas į nuo 120 iki 240 ml vandens ir maišomas, kol ištirps.

##### *Vaikai, kurių kūno svoris neviršija 20 kg (naudokite tik 100 mg miltelių paketėlį [-ius]).*

Kuvan pakuotėje nėra matavimo priemonių, reikalingų dozavimui vaikams, kurių kūno svoris neviršija 20 kg (t.y. taurelės, sugraduotos 20, 40, 60, 80 ml padalomis, 10 ml ir 20 ml geriamųjų švirkštų, sugraduotų 1 ml padalomis). Šios priemonės tiekiamos specializuotiems vaikų įgimtų medžiagų apykaitos sutrikimų centrams, kad jos būtų pateikiamos pacientų globėjams.

Reikiamas 100 mg paketėlių skaičius turėtų būti ištirpinamas vandens kiekyje, kaip nurodyta 1-4 lentelėse, remiantis paskirta paros doze.

Jeigu reikia vartoti tik dalį šio tirpalo, reikia naudoti geriamąjį švirkštą skiriamam tirpalo tūriui išsiurbti. Tada tirpalas gali būti perkeltas į kitą taurelę, skirtą vaistiniam preparatui vartoti. Mažiems kūdikiams galima vartoti į burną geriamąjį švirkštą. 10 ml geriamasis švirkštas turi būti naudojamas vartojant ≤ 10 ml tūrius, 20 ml geriamasis švirkštas – > 10 ml tūrius.

**1 lentelė. 2 mg/kg per parą dozavimo lentelė vaikams, sveriantiems iki 20 kg**

Svoris (kg)	Visa dozė (mg/parą)	Ištirpinamų paketėlių kiekis (tik 100 mg stiprumui)	Tirpalo tūris (ml)	Skiriamo tirpalo tūris (ml)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

\* Atitinka visos paros dozės tūrį.

Nepanaudotą tirpalą išpilkite per 30 minučių nuo miltelių ištirpinimo.

**2 lentelė. 5 mg/kg per parą dozavimo lentelė vaikams, sveriantiems iki 20 kg**

Svoris (kg)	Visa dozė (mg/parą)	Ištirpinamų paketėlių kiekis (tik 100 mg stiprumui)	Tirpalo tūris (ml)	Skiriamo tirpalo tūris (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

\* Atitinka visos paros dozės tūrį.

Nepanaudotą tirpalą išpilkite per 30 minučių nuo miltelių ištirpinimo.

**3 lentelė. 10 mg/kg per parą dozavimo lentelė vaikams, sveriantiems iki 20 kg**

Svoris (kg)	Visa dozė (mg/parą)	Ištirpinamų paketėlių kiekis (tik 100 mg stiprumui)	Tirpalo tūris (ml)	Skiriamo tirpalo tūris (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

\* Atitinka visos paros dozės tūrį.

Nepanaudotą tirpalą išpilkite per 30 minučių nuo miltelių ištirpinimo.

**4 lentelė. 20 mg/kg per parą dozavimo lentelė vaikams, sveriantiems iki 20 kg**

Svoris (kg)	Visa dozė (mg/parą)	Ištirpinamų paketėlių kiekis (tik 100 mg stiprumui)	Tirpalo tūris (ml)	Skiriamo tirpalo tūris (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

\* Atitinka visos paros dozės tūrį.

Nepanaudotą tirpalą išpilkite per 30 minučių nuo miltelių ištirpinimo.

Norint išvalyti, reikia išimti stūmoklį iš geriamojo švirkšto cilindro. Abi geriamojo švirkšto dalis ir taurelę reikia nuplauti šiltu vandeniu ir išdžiovinti ore. Kai geriamasis švirkštas bus sausas, reikia vėl įstatyti stūmoklį į cilindrą. Geriamąjį švirkštą ir taurelę reikia pasilikti iki kito naudojimo.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Dietos laikymasis

Kuvan gydomi pacientai ir toliau privalo laikytis griežtos dietos dėl fenilalanino bei reguliariai tirtis klinikinę būklę (fenilalanino ir tirozino kiekio kraujyje nustatymas, maisto medžiagų įsisavinimo matavimas, psichomotorinės raidos įvertinimas).

#### Mažas fenilalanino ir tirozino kiekis kraujyje

Nuolatiniai arba pasikartojantys fenilalanino-tirozino-dihidroksi-L-fenilalanino (DOPA) metabolinio kelio sutrikimai gali nulemti kūno baltymų ir nervų signalo nešiklių (neurotransmiterių) sintezės trūkumą. Užsitęsusi fenilalanino ir tirozino kraujyje trūkumo būseną kūdikystėje susijusi su sutrikusiu neurologiniu vystymusi. Vartojant Kuvan būtina kontroliuoti su maistu gaunamą fenilalanino bei bendrojo baltymo kiekį, siekiant užtikrinti reikiamą fenilalanino ir tirozino kiekį kraujyje bei mitybinį balansą.

#### Sveikatos sutrikimai

Sergant rekomenduojama gydytojo konsultacija, kadangi gali padidėti fenilalanino kiekis kraujyje.

#### Traukuliai

Pacientams, gydomiems levodopa, Kuvan reikia skirti atsargiai. Levodopą ir sapropteriną kartu vartojusiems pacientams, kuriems trūksta BH4, pastebėta traukulių priepuolių, traukulių priepuolių pasunkėjimo, padidėjusio jaudrumo ir dirglumo atvejų (žr. 4.5 skyrių).

#### Gydymo nutraukimas

Nutraukus gydymą galimas pablogėjimas, kuris reiškiasi didesniu nei prieš pradedant gydymą fenilalanino kiekiu kraujyje.

#### Sudėtyje esantis kalis

##### *Kuvan 100 mg milteliai geriamajam tirpalui*

Šiame vaistiniame preparate yra 0,3 mmol (12,6 mg) kalio. Būtina atsižvelgti, jei sutrikusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste.

##### *Kuvan 500 mg milteliai geriamajam tirpalui*

Šiame vaisto paketėlyje yra 1,6 mmol (62,7 mg) kalio. Būtina atsižvelgti, jei sutrikusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Nors kartu skiriamų dihidrofolato reduktazės inhibitorių (pvz., metotreksato, trimetoprino) sąveika netirta, tokie vaistai gali paveikti BH4 metabolizmą. Kartu su Kuvan tokius vaistinius preparatus rekomenduojama skirti atsargiai.

BH4 yra azoto oksido sintetazės kofaktorius. Kuvan vartoti reikia atsargiai su visais, taip pat ir lokaliai vartojimui skirtais vaistiniais preparatais, kurie, keisdami azoto oksido (NO) metabolizmą ir veikimą, praplečia kraujagysles, tarp jų ir įprastais NO donorais (pvz., gliceriltrinitratu (GTN), izosorbiddinitratu (ISDN), natrio nitroprusidu (NNP), molsidominu), 5 tipo fosfodiesterazės (FDE-5) slopikliais ir minoksidiliu.

Pacientams, gydomiems levodopa, Kuvan reikėtų skirti atsargiai. Levodopą ir sapropteriną kartu vartojusiems pacientams, kuriems trūksta BH4, pastebėta traukulių priepuolių, traukulių priepuolių pasunkėjimo, padidėjusio jaudrumo ir dirglumo atvejų.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie Kuvan vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam periodui neparodė.

Atliekant fenilketonurija sergančių motinų kolektyvinį tyrimą, kuriame buvo tiriamas nedidelis kiekis FKU sergančių moterų nėštumų ir naujagimių (apie 300–1000), gauti duomenys apie su liga susijusią riziką motinai ir (arba) embrionui ar vaisiui parodė, kad nekontroliuojamas didesnis nei 600 μmol/l fenilalanino kiekis yra susijęs su labai dideliu neurologinių, širdies, veido dismorfizmo ir augimo sutrikimų dažniu.

Todėl prieš pastojant ir nėštumo metu būtina griežta fenilalanino kiekio motinos kraujyje kontrolė. Jeigu prieš pastojant ir nėštumo metu fenilalanino kiekis motinos kraujyje nėra griežtai kontroliuojamas, tai gali pakenkti ir motinai, ir vaisiui. Šioje pacientų grupėje, prieš pastojant ir nėštumo metu, geriausias pasirinkimas yra prižiūrint gydytojui apriboti su maistu gaunamo fenilalanino suvartojimą.

Kuvan skiriamas tik tuo atveju, jeigu griežtas dietos laikymasis nepakankamai sumažina fenilalanino kiekį kraujyje. Nėščioms moterims skiriama atsargiai.

##### Žindymas

Nežinoma, ar sapropterinas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Kuvan neturi būti vartojamas žindymo metu.

##### Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu sapropterino poveikis patinų ir patelių vaisingumui nenustatytas.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Kuvan gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Maždaug 35 % iš 579 4 metų arba vyresnių pacientų, gydytų sapropterino dihidrochloridu (5-20 mg/kg kūno svorio per parą), klinikiniuose Kuvan tyrimuose patyrė šalutinį poveikį. Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos yra galvos skausmas ir rinorėja.

Kitame klinikiniame tyrime maždaug 30 % iš 27 jaunesnių nei 4 metų amžiaus vaikų, gydytų sapropterino dihidrochloridu (10 arba 20 mg/kg per parą), patyrė nepageidaujamų reakcijų. Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos yra sumažėjęs aminorūgščių kiekis (hipofenilalaninemija), vėmimas ir rinitas.

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Centriniuose klinikiniuose Kuvan tyrimuose ir po pateikimo į rinką nustatytos nepageidaujamos reakcijos pateiktos lentelėje.

Žemiau pateikti apibrėžimai taikomi toliau naudojamai dažnio terminologijai: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ), nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

#### Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant sunkias alergines reakcijas) ir bėrimą.

#### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažni: hipofenilalaninemija.

#### Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: galvos skausmas.

#### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Labai dažni: rinorėja.

Dažni: ryklės ir gerklų skausmas, užsikimšusi nosis, kosulys.

#### Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, dispepsija, pykinimas.

Dažnis nežinomas: gastritas, ezofagitas.

#### Vaikų populiacija

Vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas iš esmės buvo panašūs kaip ir suaugusiesiems pacientams.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Paskyrus didesnę nei rekomenduojamą 20 mg/kg/parai sapropterino dihidrochlorido dozę buvo pranešta apie galvos skausmą ir svaigimą. Perdozavimas gydomas atsižvelgiant į simptomus. Atliekant vienos 100 mg/kg viršterapinės dozės (5 kartus didesnė už maksimalią rekomenduojamą dozę) tyrimą, pastebėtas QT intervalo sutrumpėjimas (–8,32 ms). Tai turėtų būti įvertinta gydant pacientus, turinčius trumpą QT intervalą (pvz., pacientus su šeiminiu trumpojo QT sindromu).

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo trakto ir metabolizmo produktai, įvairūs virškinimo trakto ir metabolizmo produktai, ATC kodas – A16AX07

#### Veikimo mechanizmas

Hiperfenilalaninemija (HFA) diagnozuojama esant nenormaliam fenilalanino kiekiui kraujyje padidėjimui, kurį dažniausiai nulemia autosominės recesyvinės mutacijos genuose, koduojančiuose fenilalanino hidroksilazę (fenilketonurijos, FKU atveju) arba fermentus, dalyvaujančius 6R-tetrahidrobiopterino (6R-BH4) biosintezėje ar regeneracijoje (BH4 trūkumo atveju). BH4 trūkumą nulemia daugelis sutrikimų, atsirandančių dėl mutacijų arba delecijų viename iš genų, koduojančių vieną iš penkių fermentų, kurie dalyvauja BH4 biosintezėje arba metabolizme. Abiem atvejais fenilalaninas neefektyviai verčiamas į tirozino aminorūgštį, todėl kraujyje didėja fenilalanino kiekis.

Sapropterinas yra sintetinis variantas natūraliai organizme randamo 6R-BH4, kuris yra fenilalanino, tirozino ir triptofano hidroksilazių kofaktorius.

Kuvan skiriamas pacientams, sergantiems BH4 reaguojančia į gydymą FKU forma, siekiama sustiprinti fenilalanino hidroksilazės su defektais aktyvumą ir tuo pačiu padidinti arba atstatyti fenilalanino oksidacinį metabolizmą, kurio pakaktų sumažinti arba palaikyti normalų fenilalanino kiekį kraujyje ar sustabdyti arba sumažinti tolimesnį fenilalanino kaupimąsi, ir padidinti organizmo toleranciją į mitybą įtraukiamam fenilalaninui. Kuvan skiriamas pacientams, kuriems trūksta BH4, siekiama atstatyti BH4 kiekį ir tuo pačiu fenilalanino hidroksilazės aktyvumą.

#### Klinikinis veiksmingumas

Kuvan trečios fazės klinikinę plėtojimo programą sudarė du atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojami sergančių FKU pacientų tyrimai. Jų rezultatai įrodo Kuvan vaisto veiksmingumą mažinant fenilalanino kiekį kraujyje ir didinant fenilalanino, gaunamo su maistu, toleravimą.

88 tiriamiesiems, sergantiems mažai kontroliuojama FKU, kurie patikrinimo metu turėjo padidėjusį fenilalanino kiekį kraujyje, sapropterino dihidrochloridas, skiriamas 10 mg/kg kūno svorio per parą, lyginant su placebo, gerokai sumažino fenilalanino kiekį kraujyje. Kuvan ir placebo grupėse fenilalanino kiekis kraujyje, pradėjus gydymą, buvo panašus ir vidutinis jo  $\pm$ SN pradiniam taške buvo atitinkamai  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$  arba  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$ . Šešių savaičių tyrimo pabaigoje fenilalanino kiekio kraujyje vidutinis  $\pm$ SN sumažėjimas nuo pradinio taško sapropterinu gydytoje grupėje ( $n = 41$ ) buvo  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ , lyginant su  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$  padidėjimu placebo grupėje ( $n = 47$ ) ( $p < 0,001$ ). 41,9 % sapropterinu gydytų pacientų (13/31) bei 13,2 % placebo vartojusių pacientų (5/38), kuriems gydymo pradžioje fenilalanino kiekis kraujyje buvo  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ , šešių savaičių trukmės tyrimo pabaigoje fenilalanino kiekis kraujyje pasiekė  $< 600 \mu\text{mol/l}$  ( $p = 0,012$ ).

Atskirame 10 savaičių trukmės placebo kontroliuojamame tyrime, 45 FKU sergantys pacientai, kuriems fenilalanino kiekis kraujyje buvo palaikomas nuolatine fenilalaniną ribojančia dieta (prieš tyrimą pacientų kraujyje buvo  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$  fenilalanino), atsitiktinai 3:1 santykiu suskirstyti į sapropterino dihidrochloridu 20 mg/kg kūno svorio per parą gydomų grupę ( $n = 33$ ) ir grupę vartojusių placebo ( $n = 12$ ). Po trijų gydymo savaičių sapropterino dihidrochloridu (20 mg/kg kūno svorio per parą), fenilalanino kiekis kraujyje stipriai sumažėjo; fenilalanino kiekio kraujyje vidutinis  $\pm$ SN sumažėjimas nuo pradinio taško šioje grupėje buvo  $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). Po trijų savaičių abiejų grupių pacientai, gydyti sapropterinu ir placebo, ir toliau laikėsi fenilalaniną ribojančios dietos, o kontroliuojamas fenilalanino kiekis, siekiant palaikyti fenilalanino kiekį kraujyje ties  $< 360 \mu\text{mol/l}$  riba, buvo didinamas arba mažinamas naudojant standartizuotus fenilalanino papildus. Lyginant sapropterinu gydytą grupę su placebo grupe, nustatytas nemažas maiste esančio fenilalanino toleravimo skirtumas. Maiste esančio fenilalanino toleravimo vidutinis  $\pm$ SN padidėjimas, sapropterino dihidrochloridu (20 mg/kg kūno svorio per parą) gydytoje grupėje, buvo  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg}$  kūno

svorio per parą, lyginant su  $3,3 \pm 5,3$  mg/kg kūno svorio per parą placebo grupėje ( $p = 0,006$ ). Sapropterinu gydytai grupei viso maiste esančio fenilalanino toleravimo vidutinis  $\pm$ SN, gydant sapropterino dihidrochloridu 20 mg/kg kūno svorio per parą, buvo  $38,4 \pm 21,6$  mg/kg kūno svorio per parą, lyginant su  $15,7 \pm 7,2$  mg/kg kūno svorio per parą prieš gydymą.

### Vaikų populiacija

Kuvan saugumas, veiksmingumas ir populiacijos farmakokinetika buvo tiriami dviejuose atviruose tyrimuose, kuriuose dalyvavo < 7 metų vaikai, kuriems buvo patvirtinta FKU diagnozė.

Pirmasis tyrimas buvo daugiacentris, atviras, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, jame dalyvavo jaunesni kaip 4 metų amžiaus vaikai, kuriems patvirtinta fenilketonurijos (FKU) diagnozė. 26 savaičių tyrimo laikotarpiu < 4 metų 56 FKU sergantys pacientai vaikai atsitiktinai 1:1 santykiu suskirstyti vartoti 10 mg/kg per parą Kuvan ir kartu laikytis fenilalaniną ribojančios dietos ( $n = 27$ ) arba tik laikytis fenilalaniną ribojančios dietos ( $n = 29$ ).

Taip buvo siekiama, kad 26 savaičių tyrimo laikotarpiu viso stebimo vartojimo metu visiems pacientams fenilalanino kiekis kraujyje būtų išlaikytas, kad atitiktų 120–360  $\mu$ mol/l ribas (apibrėžiama kaip nuo  $\geq 120$  iki < 360  $\mu$ mol/l). Jeigu po maždaug 4 savaičių paciento fenilalanino toleravimas nepadidėjo > 20 %, palyginti su gydymo pradžia, Kuvan dozė vienu kartu buvo padidinta iki 20 mg/kg per parą.

Šio tyrimo rezultatai parodė, kad vartojant 10 arba 20 mg/kg Kuvan per parą ir kartu laikantis fenilalaniną ribojančios dietos, sąlygojo statistiškai patikimą fenilalanino, gaunamo su maistu, toleravimo pagerėjimą, palyginti su vien fenilalanino, gaunamo su maistu, ribojančios dietos laikymusi, išlaikant fenilalanino kiekį kraujyje tikslinėse ribose (nuo  $\geq 120$  iki < 360  $\mu$ mol/l). Koreguotasis vidutinis fenilalanino, gaunamo su maistu, toleravimas Kuvan kartu su fenilalaninu vartojusiųjų grupėje buvo 80,6 mg/kg per parą buvo statistiškai patikimai didesnis ( $p < 0,001$ ) nei koreguotasis vidutinis fenilalanino, gaunamo su maistu, toleravimas gydymo vien fenilalanino dieta grupėje (50,1 mg/kg per parą). Per klinikinio tyrimo tęsinį pacientai, vartodami Kuvan ir laikydamiesi fenilalanino kiekį ribojančios dietos, toleravo su maistu gaunamą fenilalaniną; šis teigiamas poveikis truko ilgiau kaip 3,5 metų.

Antrasis tyrimas buvo daugiacentris, nekontroliuojamas, atviras tyrimas, skirtas įvertinti Kuvan 20 mg/kg/per parą, vartojamo kartu su fenilalanino vartojimą ribojančia dieta, saugumą ir poveikį, išsaugant neurokognityvinę funkciją FKU sergantiems vaikams, kurie įtraukiant į tyrimą buvo jaunesni nei 7 metų amžiaus. Tyrimo 1-oje dalyje (4 savaičių trukmės) buvo vertinamas pacientų atsakas į gydymą Kuvan; 2-oje tyrimo dalyje (per iki 7 metų trukmės stebėjimo laikotarpį) buvo vertinama į gydymą Kuvan reagavusių pacientų amžių atitinkanti neurokognityvinė funkcija ir stebimas ilgalaikis saugumas. Pacientai, kuriems diagnozuotas neurokognityvinis sutrikimas (IQ < 80), į tyrimą nebuvo įtraukti. Į 1-ąją dalį buvo įtraukti devyniasdešimt trys pacientai, o į 2-ąją dalį buvo įtraukti 65 pacientai, iš kurių 49 (75 %) pacientai tyrimą užbaigė, o 27 (42 %) pacientams po 7 metų gauti visos IQ skalės (FSIQ) duomenys.

Visose amžiaus grupėse visais laiko momentais vidutiniai fenilalanino kiekio kraujyje dieta kontroliuojami rodikliai buvo palaikomi 133  $\mu$ mol/l ir 375  $\mu$ mol/l intervale. Tyrimo pradžioje vidutinis Bayley-III balas (102, SN = 9,1,  $n=27$ ), WPPSI-III balas (101, SN = 11,  $n = 34$ ) ir WISC-IV balas (113, SN = 9,8,  $n = 4$ ) atitiko vidutinį normaliai populiacijai būdingą intervalą.

Tarp 62 pacientų, kuriems atlikti mažiausiai du FSIQ vertinimai, vidutinio pokyčio per vidutiniškai 2 metų laikotarpį apatinė 95 % pasikliautinojo intervalo riba buvo -1,6 balo su kliniškai tikėtina  $\pm 5$  balų nuokrypiu. Į tyrimą įtrauktiems jaunesniems kaip 7 metų amžiaus vaikams, ilgą laiką – vidutiniškai 6,5 metų – vartojusiems Kuvan, papildomo nepageidaujamo poveikio neužregistruota

Jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams, kuriems nustatytas BH4 trūkumas, ribotos atrankos tyrimų su kitokiomis tos pačios aktyvios medžiagos (sapropterino) formuliotėmis ar neregistruotais BH4 preparatais neatlikta.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbicija

Sapropterinas absorbuojamas išgėrus tablečių tirpalo, o vidutinė maksimali koncentracija ( $C_{max}$ ) kraujyje pasiekama nevalgius ir praėjus 3–4 valandoms po dozės suvartojimo. Maistas turi įtakos sapropterino absorbcijos greičiui bei dydžiui. Efektyviau nei nevalgius sapropterinas absorbuojamas pavalgus riebaus, kaloringo maisto, kuris nulemia vidutiniškai 40–85 % aukštesnę maksimalią koncentraciją kraujyje, pasiekiamą praėjus 4–5 valandoms po vaisto suvartojimo.

Visiškas bioprieinamumas arba bioprieinamumas žmonėms išgėrus vaisto nežinomas.

### Pasiskirstymas

Neklinikiniuose tyrimuose, įvertinus bendrą bei sumažėjusią biopterino koncentraciją, nustatyta, kad sapropterinas pirmiausia patenka į inkstus, antinksčius ir kepenis. Žiurkėms sušvirkštus radioaktyviai žymėto sapropterino į veną, nustatyta, kad radioaktyvumas pasiekė embrionus. Viso biopterino ekskrecija į pieną įrodyta intraveniniu keliu eksperimentuose su žiurkėmis. Sušėrus 10 mg/kg kūno svorio sapropterino dihidrochlorido, viso biopterino koncentracijų padidėjimo nei embrionuose, nei piene žiurkėms nenustatyta.

### Biotransformacija

Pirmiausia sapropterino dihidrochloridas metabolizuojamas kepenyse bei verčiamas į dihidrobiopteriną ir biopteriną. Kadangi sapropterino dihidrochloridas yra sintetinis natūralaus 6R-BH4 variantas, manoma, kad jis metabolizuojamas, įskaitant 6R-BH4 regeneravimą, tuo pačiu būdu.

### Eliminacija

Sušvirkštus į veną žiurkėms sapropterino dihidrochlorido, jo daugiausia pasišalina su šlapimu. Sušėrus – pašalinamas su išmatomis ir tik nedidelė dalis su šlapimu.

### Populiacijos farmakokinetika

Sapropterino populiacijos farmakokinetikos analizė, į kurią buvo įtraukti pacientai nuo gimimo iki 49 metų, parodė, kad kūno svoris yra vienintelė kovariantė, labai veikianti klirensą arba pasiskirstymą.

### Vaistinių preparatų sąveika

#### *In vitro* tyrimai

Atliekant tyrimus *in vitro* sapropterinas neslopino CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ar CYP3A4/5 bei nesužadino CYP1A2, 2B6 ar 3A4/5.

Remiantis *in vitro* tyrimo duomenimis, terapinėmis dozėmis vartojamas sapropterino dihidrochloridas gali slopinti p glikoproteiną (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymą (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) žarnyne. BCRP slopinti reikia didesnės Kuvan koncentracijos žarnyne, negu P-gp, nes BCRP slopinimo potencija žarnyne ( $IC_{50} = 267 \mu M$ ) yra mažesnė, negu P-gp ( $IC_{50} = 158 \mu M$ ).

#### *In vivo* tyrimai

Sveikiems tiriamiesiems suvartojus vieną dozę Kuvan, maksimaliai terapinei dozei esant 20 mg/kg, nebuvo poveikio kartu pavartotos vienos dozės digoksino (P-gp substrato) farmakokinetikai.

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* rezultatais, nemanoma, kad kartu vartojant Kuvan padidėtų vaistinių preparatų, kurie yra BCRP substratai, sisteminės ekspozicijos galimybė.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo (centrinei nervų sistemai, kvėpavimo sistemai, širdies ir kraujagyslių sistemai, genitalijoms ir šlapimo takams) ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Sapropterino dihidrochlorido maksimaliomis žmonėms rekomenduojamomis ar šiek tiek didesnėmis dozėmis nuolat šeriamoms žiurkėms nustatytas inkstų morfologijos mikroskopinių pakitimų dažnio padidėjimas (bazofilinių kanalėlių kaupimasis).

Nustatyta, kad bakterijų ląstelėms sapropterinas yra silpnas mutagenas ir kad kuniškojo žiurkėno plaučių ir kiaušidžių ląstelėse padaugėjo aberacijų chromosomose. Tačiau nei žmogaus limfocitų *in vitro* tyrimu, nei pelių mikrobranduolių *in vivo* tyrimais neįrodyta, kad sapropterinas pasižymi genotoksiniu poveikiu.

Atlikus kancerogeninio poveikio tyrimą pelėms, šeriamoms 250 mg/kg kūno svorio per parą (dozės nuo 12,5 iki 50 kartų didesnės už žmogaus gydymą dozę), navikus sukeliantis poveikis nenustatytas.

Farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose stebėtas vėmimas. Manoma, kad jis susijęs su sapropterino tirpalo pH.

Akivaizdaus teratogeninio poveikio nenustatyta nei žiurkėms, nei triušiams, kurie buvo veikiami dozėmis, apytikriai 3 ir 10 kartų pagal kūno paviršiaus plotą viršijančiomis maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)  
Kalio citratas (E332)  
Sukralozė (E955)  
Askorbo rūgštis (E300)

### 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

### 6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polietileno tereftalatu, aliuminiu, polietilenu laminuotas paketėlis, karščiu užsandarintas iš keturių pusių. Kad paketėlį būtų lengviau atidaryti, jo kampe yra vidinė nuplėšimo įpjova.

Dėžutėje yra 30 paketėlių.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekomis tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

### Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### Ruošimas

Ištirpinus Kuvan miltelius geriamajam tirpalui vandenyje, tirpalas yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas. Vartojimo instrukcija pateikiama 4.2 skyriuje.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Airija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2008 m. gruodžio mėn. 2 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2013 m. gruodžio mėn. 2 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

MMMM mm

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-AI) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Airija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė) ir tolesniuose atnaujinimuose, kurie skelbiami Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kuvan 100 mg tirpinamosios tabletės  
Sapropterino dihidrochloridas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tirpinamojoje tabletėje yra 100 mg sapropterino dihidrochlorido (atitinka 77 mg sapropterino).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 tirpinamųjų tablečių  
120 tirpinamųjų tablečių  
240 tirpinamųjų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Gerti ištirpinus.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Į kiekvieną Kuvan buteliuką įdėta plastikinė sausiklio (silikagelio) kapsulė. Nenurykite kapsulės arba jos turinio.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.  
Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Kuvan

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kuvan 100 mg milteliai geriamajam tirpalui  
Kuvan 500 mg milteliai geriamajam tirpalui  
Sapropterino dihidrochloridas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename paketėlyje yra 100 mg sapropterino dihidrochlorido (atitinka 77 mg sapropterino).  
Kiekviename paketėlyje yra 500 mg sapropterino dihidrochlorido (atitinka 384 mg sapropterino).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Šio vaisto sudėtyje yra kalio citrato (E332). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 paketėlių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą ištirpinti. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Vienkartinio vartojimo paketėliai.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Kuvan 100 mg  
Kuvan 500 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PAKETĖLIS 100 mg**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Kuvan 100 mg milteliai geriamajam tirpalui  
Sapropterino dihidrochloridas

**2. VARTOJIMO METODAS**

Vartoti per burną

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PAKETĖLIS 500 mg**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Kuvan 500 mg milteliai geriamajam tirpalui  
Saproterino dihidrochloridas

**2. VARTOJIMO METODAS**

Vartoti per burną  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Kuvan 100 mg tirpinamosios tabletės** Sapropterino dihidrochloridas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Kuvan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kuvan
3. Kaip vartoti Kuvan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kuvan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Kuvan ir kam jis vartojamas**

Kuvan sudėtyje yra veikliosios medžiagos sapropterino, kuris yra sintetinė kopija organizmo medžiagos, kuri vadinama tetrahydrobiopterinu (BH4). BH4 organizmui yra būtinas aminorūgšties fenilalanino panaudojimui gaminant kitą aminorūgštį tiroziną.

Kuvan skirtas bet kokio amžiaus pacientams hiperfenilalaninemijai (HFA) arba fenilketonurijai (FKU) gydyti. HFA ir FKU pasireiškia dėl nenormaliai padidėjusio fenilalanino kiekio kraujyje, kuris gali būti kenksmingas žmogaus organizmui. Kai kuriems į BH4 reaguojantiems pacientams Kuvan šį lygį sumažina ir gali padėti padidinti fenilalanino kiekį, kurį būtų galima įtraukti į dietą.

Šis vaistas taip pat vartojamas įvairaus amžiaus pacientams BH4 trūkumui – paveldėtai ligai, dėl kurios organizmas negamina pakankamai BH4, – gydyti. Dėl labai sumažėjusio BH4 kiekio fenilalaninas tinkamai nepanaudojamas, todėl kaupiasi kraujyje ir pasireiškia jo kenksmingas poveikis. Pakeisdamas BH4, kurio organizmas nesugeba pasigaminti, Kuvan sumažina kenksmingą fenilalanino perteklių kraujyje ir padidina toleranciją su maistu gaunamam fenilalaninui.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Kuvan**

##### **Kuvan vartoti negalima**

Jeigu yra alergija sapropterinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Kuvan, ypač:

- jeigu Jums 65 arba daugiau metų;
- jeigu turite problemų su inkstais ar kepenimis;
- jeigu susirgote. Negalavimo metu rekomenduojama gydytojo konsultacija, kadangi fenilalanino kiekis kraujyje gali padidėti;
- jeigu Jūs turite polinkį traukuliams;

Kai Jus gydys Kuvan, Jūsų gydytojas ištirs Jūsų kraują, norėdamas įvertinti, kiek fenilalanino ir tirozino jame yra. Prireikus, gydytojas gali nuspręsti keisti Kuvan dozę arba Jums skirtą dietą.

Privalote tęsti dietinį gydymą laikydamiesi savo gydytojo nurodymų. Nekeiskite dietos nepasitarę su savo gydytoju. Net jeigu vartojate Kuvan, jeigu fenilalanino kiekis kraujyje nėra gerai kontroliuojamas, Jums gali atsirasti sunkių neurologinių sutrikimų. Gydymo Kuvan metu gydytojas turi toliau dažnai stebėti fenilalanino kiekį kraujyje, **kad užtikrintų, jog fenilalanino kiekis kraujyje nebūtų per didelis arba per mažas.**

### **Kiti vaistai ir Kuvan**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- levodopą (Parkinsono ligos gydymui);
- vaistus vėžiui gydyti (pvz., metotreksatą);
- vaistus bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., trimetoprimą);
- vaistus, kurie praplečia kraujagysles (pvz., gliceriltrinitratą (GTN), izosorbiddinitratą (ISDN), natrio nitroprusidą (NNP), molsidominą, minoksidilį).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia, gydytojas Jums patars kaip tinkamai kontroliuoti fenilalanino kiekį. Jeigu prieš pastojant ir nėštumo metu fenilalanino kiekis motinos kraujyje nėra griežtai kontroliuojamas, tai gali pakenkti ir motinai, ir vaisiui. Prieš pastojant ir nėštumo metu gydytojas stebės apribotą su maistu gaunamo fenilalanino suvartojimą.

Jeigu griežtas dietos laikymasis nepakankamai sumažina fenilalanino kiekį kraujyje, gydytojas nuspręs, ar Jums reikia vartoti šį vaistą.

Jeigu žindote kūdikį, šio vaisto vartoti negalima.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Manoma, kad Kuvan gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

### **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Kuvan medžiagas**

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis iš esmės yra „be natrio“.

## **3. Kaip vartoti Kuvan**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

### **Dozavimas sergant FKU**

Rekomenduojama pradinė Kuvan dozė FKU sergantiems pacientams yra 10 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui. Kaip vienkartinę paros dozę, Kuvan, norėdami padidinti absorbciją, suvartokite kartu su maistu ir kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, geriausia ryte. Gydytojas, priklausomai nuo Jūsų būklės, gali koreguoti dozę, paprastai nuo 5 iki 20 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui per parą.

### **Dozavimas esant BH4 trūkumui**

Rekomenduojama pradinė Kuvan dozė pacientams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, yra nuo 2 iki 5 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui. Kuvan, norėdami padidinti absorbciją, suvartokite kartu su maistu. Visą paros dozę padalykite į 2 ar 3 dalis ir tolygiai paskirstykite. Gydytojas, priklausomai nuo Jūsų būklės, gali koreguoti dozę iki 20 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui per parą.

## Žemiau pateikta lentelė yra pavyzdys, kaip apskaičiuoti atitinkamą dozę

Kūno svoris (kg)	100 mg tablečių skaičius (dozė 10 mg/kg kūno svorio)	100 mg tablečių skaičius (dozė 20 mg/kg kūno svorio)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

### Vartojimo metodas

FKU sergantys pacientai visą paros dozę turi suvartoti vienu kartu kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, geriausiai ryte.

Pacientams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, visą paros dozę reikia dalyti į 2 ar 3 dalis ir tolygiai paskirstyti.

### Vartojimas visiems pacientams

Gydymui skirtų tablečių kiekis suberiamas į stiklinę arba taurelę vandens, kaip tiksliai aprašyta toliau, ir maišoma, kol ištirps.

Tabletėms ištirti gali prireikti kelių minučių. Norint greičiau ištirpinti tabletes, jas galima susmulkinti. Tirpale gali atsirasti smulkių dalelių, tačiau jos vaisto veiksmingumui įtakos nedaro. Paruoštą vaistą Kuvan reikia išgerti su maistu per 15-20 minučių nuo jo paruošimo.

Negalima nuryti sausiklio kapsulės, kuri įdėta į buteliuką.

### *Vartojimas pacientams, kurių kūno svoris viršija 20 kg*

Tabletes suberkite į stiklinę arba taurelę vandens (120–240 ml) ir maišykite, kol ištirps.

### *Vartojimas vaikams, kurių kūno svoris nesiekia 20 kg*

Dozė paremta kūno svoriu. Jūsų vaikui augant, ji bus keičiama. Gydytojas Jums nurodys:

- vienai dozei reikalingą Kuvan tablečių skaičių;
- vienai Kuvan dozei sumaišyti reikalingą vandens kiekį;
- tirpalo kiekį, kurį turėsite duoti savo vaikui atsižvelgiant į jam paskirtą dozę.

Jūsų vaikas turi išgerti tirpalą su maistu.

Sugirdykite savo vaikui paskirtą tirpalo kiekį per 15–20 minučių po ištirpinimo. Jeigu negalite sugirdyti savo vaikui dozės per 15–20 minučių po tablečių ištirpinimo, turėsite paruošti naują tirpalą, nes nesuvartoto tirpalo po 20 minučių vartoti nebegalima.

### *Reikmenys, reikalingi Jūsų vaiko Kuvan dozei paruošti ir sugirdyti:*

- vienai dozei reikalingas Kuvan tablečių skaičius;
- vaisto taurelė, sugraduota 20, 40, 60 ir 80 ml padalomis;
- stiklinė arba taurelė;
- mažas šaukštelis arba švarus virtuvės įrankis, skirtas maišyti;
- geriamasis švirkštas (sugraduotas 1 ml padalomis) (10 ml švirkštas ≤ 10 ml tūriui vartoti arba 20 ml švirkštas > 10 ml tūriui vartoti).

Paprašykite gydytojo vaisto taurelės tabletėms tirpinti ir 10 ml arba 20 ml geriamojo švirkšto, jei neturite šių reikmenų.

#### *Dozės paruošimo veiksmai:*

- Suberkite skirtą tablečių kiekį į vaisto taurelę. Įpilkite į vaisto taurelę vandens kiekį, kurį nurodė gydytojas (pvz., gydytojas nurodė Jums vartoti 20 ml vienai Kuvan tabletei ištirpinti). Patikrinkite, ar skysčio kiekis atitinka gydytojo nurodytą kiekį. Maišykite mažu šaukšteliu arba švariu virtuvės įrankiu, kol tabletės ištirps.
- Jeigu gydytojas Jums pasakė vartoti tik dalį tirpalo, nukreipkite geriamojo švirkšto galiuką į vaisto taurelę. Lėtai traukite stūmoklį atgal, kad įtrauktumėte gydytojo nurodytą kiekį.
- Perkelkite tirpalą lėtai stumdami stūmoklį, kol visas geriamajame švirkšte esantis tirpalas bus perkeltas į vartojimui skirtą stiklinę ar taurelę (pvz., jeigu gydytojas nurodė ištirpinti dvi Kuvan tabletes 40 ml vandens ir skirti Jūsų vaikui 30 ml, turėsite 20 ml geriamuoju švirkštu du kartus įtraukti 30 ml (pvz., 20 ml + 10 ml) tirpalo ir perkelti jį į vartojimui skirtą stiklinę ar taurelę). Naudokite 10 ml geriamąjį švirkštą ≤ 10 ml tūriui vartoti arba 20 ml geriamąjį švirkštą > 10 ml tūriui vartoti.
- Jeigu Jūsų vaikas yra per mažas gerti iš stiklinės ar taurelės, galite skirti tirpalą geriamuoju švirkštu. Įtraukite reikiamą vaisto taurelėje paruošto tirpalo tūrį ir įkiškite geriamojo švirkšto galiuką į vaiko burną. Nukreipkite geriamojo švirkšto galiuką į kiekvieną skruostą. Iš lėto trumpais judesiais stumkite stūmoklį, kad būtų sustumtas visas geriamajame švirkšte esantis tirpalas.
- Visą likusį tirpalą išmeskite. Išimkite stūmoklį iš geriamojo švirkšto cilindro. Abi geriamojo švirkšto dalis ir vaisto taurelę nuplaukite šiltu vandeniu ir išdžiovinkite ore. Kai geriamasis švirkštas bus sausas, vėl įstatykite stūmoklį į cilindrą. Geriamąjį švirkštą ir vaisto taurelę pasilikite iki kito naudojimo.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Kuvan dozę?**

Jeigu Kuvan vaisto pavartosite daugiau nei skirta, galite patirti šalutinį poveikį, kuris gali pasireikšti galvos skausmu arba svaigimu. Pavartoję didesnę nei skirta Kuvan dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Pamiršus pavartoti Kuvan**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę vartokite įprastu laiku.

#### **Nustojus vartoti Kuvan**

Nenustokite vartoti Kuvan prieš tai nepasitarę su savo gydytoju, nes fenilalanino kiekis Jūsų kraujyje gali padidėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gauta pranešimų apie kelis alerginių reakcijų (pvz., odos bėrimo ir sunkių reakcijų) atvejus. Jų dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Jeigu atsirado raudonų niežtinčių iškilimų (dilgėlinė), sloga, jeigu padažnėjo pulsas arba tapo netolygus, ištinę liežuvis arba gerklė, pradėjote čiaudėti, švokšti, staiga tapo sunku kvėpuoti arba ėmė svaigti galva, tai gali būti sunki alerginė reakcija į vaistą. Pastebėję tokių požymių nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 vartotojų)

Galvos skausmas ir sloga.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 vartotojų)

Gerklės skausmas, nosies užgulimas ar užsikimšusi nosis, kosulys, viduriavimas, vėmimas, skrandžio skausmas, per mažas fenilalanino kiekis kraujyje, nevirškinimas ir šleikštulys (pykinimas) (žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)  
Gastritas (skrandžio gleivinės uždegimas), ezofagitas (stemplės gleivinės uždegimas).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Kuvan**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Kuvan sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra sapropterino dihidrochloridas. Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg sapropterino dihidrochlorido (atitinka 77 mg sapropterino).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), bevandenis kalcio vandenilio fosfatas, krosprovidonas A, askorbo rūgštis (E300), natrio stearilo fumaratas ir riboflavinai (E101).

### **Kuvan išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Kuvan 100 mg tirpinamosios tabletės yra baltai gelsvos su „177“ įspaudu vienoje pusėje.

Vaistas tiekiamas buteliukuose su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Kiekviename buteliuke yra 30, 120, arba 240 tirpinamųjų tablečių ir maža sausiklio plastikinė (silikagelio) kapsulė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Airija

**Gamintojas**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Airija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Kuvan 100 mg milteliai geriamajam tirpalui**

Sapropterino dihidrochloridas  
(Sapropterini dihydrochloridum)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Kuvan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kuvan
3. Kaip vartoti Kuvan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kuvan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Kuvan ir kam jis vartojamas**

Kuvan sudėtyje yra veikliosios medžiagos sapropterino, kuris yra sintetinė kopija organizmo medžiagos, kuri vadinama tetrahydrobiopterinu (BH4). BH4 organizmui yra būtinas aminorūgšties fenilalanino panaudojimui gaminant kitą aminorūgštį tiroziną.

Kuvan skirtas bet kokio amžiaus pacientams hiperfenilalaninemijai (HFA) arba fenilketonurijai (FKU) gydyti. HFA ir FKU pasireiškia dėl nenormaliai padidėjusio fenilalanino kiekio kraujyje, kuris gali būti kenksmingas žmogaus organizmui. Kai kuriems į BH4 reaguojantiems pacientams Kuvan šį lygį sumažina ir gali padėti padidinti fenilalanino kiekį, kurį būtų galima įtraukti į dietą.

Šis vaistas taip pat vartojamas įvairaus amžiaus pacientams BH4 trūkumui – paveldėtai ligai, dėl kurios organizmas negamina pakankamai BH4, – gydyti. Dėl labai sumažėjusio BH4 kiekio fenilalaninas tinkamai nepanaudojamas, todėl kaupiasi kraujyje ir pasireiškia jo kenksmingas poveikis. Pakeisdamas BH4, kurio organizmas nesugeba pasigaminti, Kuvan sumažina kenksmingą fenilalanino perteklių kraujyje ir padidina toleranciją su maistu gaunamam fenilalaninui.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Kuvan**

##### **Kuvan vartoti negalima**

- jeigu yra alergija sapropterinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Kuvan, ypač:

- jeigu Jums 65 arba daugiau metų;
- jeigu turite problemų su inkstais ar kepenimis;
- jeigu susirgote. Negalavimo metu rekomenduojama gydytojo konsultacija, kadangi fenilalanino kiekis kraujyje gali padidėti;
- jeigu Jūs turite polinkį traukuliams;

Kai Jus gydys Kuvan, Jūsų gydytojas ištirs Jūsų kraują, norėdamas įvertinti, kiek fenilalanino ir tirozino jame yra. Prireikus, gydytojas gali nuspręsti keisti Kuvan dozę arba Jums skirtą dietą.

Privalote tęsti dietinį gydymą laikydamiesi savo gydytojo nurodymų. Nekeiskite dietos nepasitarę su savo gydytoju. Net jeigu vartojate Kuvan, jeigu fenilalanino kiekis kraujyje nėra gerai kontroliuojamas, Jums gali atsirasti sunkių neurologinių sutrikimų. Gydymo Kuvan metu gydytojas turi toliau dažnai stebėti fenilalanino kiekį kraujyje, **kad užtikrintų, jog fenilalanino kiekis kraujyje nebūtų per didelis arba per mažas.**

### **Kiti vaistai ir Kuvan**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- levodopą (Parkinsono ligos gydymui);
- vaistus vėžiui gydyti (pvz., metotreksatą);
- vaistus bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., trimetoprimą);
- vaistus, kurie praplečia kraujagysles (pvz., gliceriltrinitratą (GTN), izosorbiddinitratą (ISDN), natrio nitroprusidą (NNP), molsidominą, minoksidilį).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia, gydytojas Jums patars kaip tinkamai kontroliuoti fenilalanino kiekį. Jeigu prieš pastojant ir nėštumo metu fenilalanino kiekis motinos kraujyje nėra griežtai kontroliuojamas, tai gali pakenkti ir motinai, ir vaisiui. Prieš pastojant ir nėštumo metu gydytojas stebės apribotą su maistu gaunamo fenilalanino suvartojimą.

Jeigu griežtas dietos laikymasis nepakankamai sumažina fenilalanino kiekį kraujyje, gydytojas nuspręs, ar Jums reikia vartoti šį vaistą.

Jeigu žindote kūdikį, šio vaisto vartoti negalima.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Manoma, kad Kuvan gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

### **Kuvan sudėtyje yra kalio citrato (E332)**

Kiekviename šio vaisto paketėlyje yra 0,3 mmol (12,6 mg) kalio. Būtina atsižvelgti, jei sutrikusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste.

## **3. Kaip vartoti Kuvan**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

### **Dozavimas sergant FKU**

Rekomenduojama pradinė Kuvan dozė FKU sergantiems pacientams yra 10 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui. Kaip vienkartinę paros dozę, Kuvan, norėdami padidinti absorbciją, suvartokite kartu su maistu ir kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, geriausia ryte. Gydytojas, priklausomai nuo Jūsų būklės, gali koreguoti dozę, paprastai nuo 5 iki 20 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui per parą.

### Dozavimas esant BH4 trūkumui

Rekomenduojama pradinė Kuvan dozė pacientams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, yra nuo 2 iki 5 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui. Kuvan, norėdami padidinti absorbciją, suvartokite kartu su maistu. Visą paros dozę padalykite į 2 ar 3 dalis ir tolygiai paskirstykite. Gydytojas, priklausomai nuo Jūsų būklės, gali koreguoti dozę iki 20 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui per parą.

Žemiau pateikta lentelė yra pavyzdys, kaip apskaičiuoti atitinkamą dozę

Kūno svoris (kg)	100 mg paketėlių skaičius (dozė 10 mg/kg kūno svorio)	100 mg paketėlių skaičius (dozė 20 mg/kg kūno svorio)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8

### Vartojimo metodas

FKU sergantys pacientai visą paros dozę turi suvartoti vienu kartu kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, geriausiai ryte.

Pacientams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, visą paros dozę reikia dalyti į 2 ar 3 dalis ir tolygiai paskirstyti.

#### Vartojimas pacientams, kurių kūno svoris viršija 20 kg

Būtinai išsiaiškinkite, kokią Kuvan miltelių dozę jums gydytojas išrašė. Jei reikalingos didesnės dozės, gydytojas geriamajam tirpalui gali skirti ir Kuvan 500 mg miltelių. Būtinai išsiaiškinkite, ar savo dozei parūšti vartojate Kuvan 100 mg paketėlius, ar abu vaistus. Paketėlį (-ius) atplėškite tik tuomet, kai būsite pasiruošę juos vartoti.

#### Paketėlio (-ių) paruošimas

- Atidarykite Kuvan miltelių geriamam tirpalui paketėlį (-ius), sulenkdami ir nuplėšdami ar nukirpdami taškuotą liniją paketėlio viršutiniame dešiniajame kampe.
- Išpilkite paketėlio (-ių) turinį į nuo 120 ml iki 240 ml vandens. Ištirpinus Kuvan miltelius vandenyje, tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ar geltonas.

#### Vaistų vartojimas

- Išgerkite tirpalą per 30 minučių.

#### Vartojimas vaikams, kurių kūno svoris nesiekia 20 kg

Vaikams, kurių svoris nesiekia 20 kg, Kuvan paruošti naudokite tik 100 mg paketėlius.

Dozė paremta kūno svoriu. Jūsų vaikui augant, ji bus keičiama. Gydytojas Jums nurodys:

- vienai dozei reikalingą Kuvan 100 mg paketėlių skaičių;
- vienai Kuvan dozei sumaišyti reikalingą vandens kiekį;
- tirpalo kiekį, kurį turėsite duoti savo vaikui atsižvelgiant į jam paskirtą dozę.

Jūsų vaikas turi išgerti tirpalą su maistu.

Sugirdykite savo vaikui paskirtą tirpalo kiekį per 30 minučių po ištirpinimo. Jeigu negalite sugirdyti savo vaikui dozės per 30 minučių po miltelių ištirpinimo, turėsite paruošti naują tirpalą, nesusvartoto tirpalo po 30 minučių vartoti nebegalima.

#### Reikmenys, reikalingi Jūsų vaiko Kuvan dozei paruošti ir sugirdyti:

- vienai dozei reikalingas Kuvan 100 mg paketėlių skaičius;
- vaisto taurelė, sugraduota 20, 40, 60 ir 80 ml padalomis;
- stiklinė arba taurelė;

- mažas šaukštelis arba švarus virtuvės įrankis, skirtas maišyti;
- geriamasis švirkštas (sugraduotas 1 ml padalomis) (10 ml švirkštas ≤ 10 ml tūriui vartoti arba 20 ml švirkštas > 10 ml tūriui vartoti).

Paprašykite gydytojo vaisto taurelės milteliams tirpinti ir 10 ml arba 20 ml geriamojo švirkšto, jei neturite šių reikmenų.

*Dozės paruošimo veiksmai:*

- Suberkite skirtą Kuvan 100 mg paketėlių kiekį į vaisto taurelę. Įpilkite į taurelę vandens kiekį, kurį nurodė gydytojas (pvz., gydytojas nurodė Jums vartoti 20 ml vienam Kuvan paketėliui ištirpinti). Patikrinkite, ar skysčio kiekis atitinka gydytojo nurodytą kiekį. Maišykite mažu šaukšteliu arba švari virtuvės įrankiu, kol milteliai ištirps. Ištirpinus miltelius vandenyje, jis turi būti skaidrus, bespalvis ar geltonas.
- Jeigu gydytojas Jums pasakė vartoti tik dalį tirpalo, nukreipkite geriamojo švirkšto galiuką į vaisto taurelę. Lėtai traukite stūmoklį atgal, kad įtrauktumėte gydytojo nurodytą kiekį.
- Perkelkite tirpalą lėtai stumdami stūmoklį, kol visas geriamajame švirkšte esantis tirpalas bus perkeltas į vartojimui skirtą stiklinę ar taurelę (pvz., jeigu gydytojas nurodė ištirpinti du Kuvan 100 mg paketėlius 40 ml vandens ir skirti Jūsų vaikui 30 ml, turėsite 20 ml geriamuoju švirkštu du kartus įtraukti 30 ml (pvz., 20 ml + 10 ml) tirpalo ir perkelti jį į vartojimui skirtą stiklinę ar taurelę). Naudokite 10 ml geriamąjį švirkštą ≤ 10 ml tūriui vartoti arba 20 ml geriamąjį švirkštą > 10 ml tūriui vartoti.
- Jeigu Jūsų vaikas yra per mažas gerti iš stiklinės ar taurelės, galite skirti tirpalą geriamuoju švirkštu. Įtraukite reikiamą vaisto taurelėje paruošto tirpalo tūrį ir įkiškite geriamojo švirkšto galiuką į vaiko burną. Nukreipkite geriamojo švirkšto galiuką į kiekvieną skruostą. Iš lėto trumpais judesiais stumkite stūmoklį, kad būtų sustumtas visas geriamajame švirkšte esantis tirpalas.
- Visą likusį tirpalą išmeskite. Išimkite stūmoklį iš geriamojo švirkšto cilindro. Abi geriamojo švirkšto dalis ir vaisto taurelę nuplaukite šiltu vandeniu ir išdžiovinkite ore. Kai geriamasis švirkštas bus sausas, vėl įstatykite stūmoklį į cilindrą. Geriamąjį švirkštą ir vaisto taurelę pasilikite iki kito naudojimo.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Kuvan dozę?**

Jeigu Kuvan vaisto pavartosite daugiau nei skirta, galite patirti šalutinį poveikį, kuris gali pasireikšti galvos skausmu arba svaigimu. Pavartoję didesnę nei skirta Kuvan dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Pamiršus pavartoti Kuvan**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę vartokite įprastu laiku.

#### **Nustojus vartoti Kuvan**

Nenustokite vartoti Kuvan prieš tai nepasitarę su savo gydytoju, nes fenilalanino kiekis Jūsų kraujyje gali padidėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gauta pranešimų apie kelis alerginių reakcijų (pvz., odos bėrimo ir sunkių reakcijų) atvejus. Jų dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Jeigu atsirado raudonų niežtinčių iškilimų (dilgėlinė), sloga, jeigu padažnėjo pulsas arba tapo netolygus, ištinę liežuvis arba gerklė, pradėjote čiaudėti, švokšti, staiga tapo sunku kvėpuoti arba ėmė svaigti galva, tai gali būti sunki alerginė reakcija į vaistą. Pastebėję tokių požymių nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 vartotojų)  
Galvos skausmas ir sloga.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 vartotojų)  
Gerklės skausmas, nosies užgulimas ar užsikimšusi nosis, kosulys, viduriavimas, vėmimas, skrandžio skausmas, per mažas fenilalanino kiekis kraujyje, nevirškinimas ir šleikštulys (pykinimas) (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)  
Gastritas (skrandžio gleivinės uždegimas), ezofagitas (stemplės gleivinės uždegimas).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Kuvan**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir paketėlio po „Tinka iki“ ir „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Kuvan sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra sapropterino dihidrochloridas. Kiekviename paketėlyje yra 100 mg sapropterino dihidrochlorido (atitinka 77 mg sapropterino).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), kalio citratas (E332), sukralozė (E955), askorbo rūgštis (E300).

### **Kuvan išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Milteliai geriamajam tirpalui yra skaidrūs, nuo baltos iki šviesiai geltonos spalvos. Dozuotuose paketėliuose yra 100 mg sapropterino dihidrochlorido.

Kiekvienoje dėžutėje yra 30 paketėlių.

**Registruotojas ir gamintojas**  
BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Airija

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM-mm**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Kuvan 500 mg milteliai geriamajam tirpalui**

Sapropterino dihidrochloridas  
(Sapropterini dihydrochloridum)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Kuvan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kuvan
3. Kaip vartoti Kuvan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kuvan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Kuvan ir kam jis vartojamas**

Kuvan sudėtyje yra veikliosios medžiagos sapropterino, kuris yra sintetinė kopija organizmo medžiagos, kuri vadinama tetrahidrobiopterinu (BH4). BH4 organizmui yra būtinas aminorūgšties fenilalanino panaudojimui gaminant kitą aminorūgštį tiroziną.

Kuvan skirtas bet kokio amžiaus pacientams hiperfenilalaninemijai (HFA) arba fenilketonurijai (FKU) gydyti. HFA ir FKU pasireiškia dėl nenormaliai padidėjusio fenilalanino kiekio kraujyje, kuris gali būti kenksmingas žmogaus organizmui. Kai kuriems į BH4 reaguojantiems pacientams Kuvan šį lygį sumažina ir gali padėti padidinti fenilalanino kiekį, kurį būtų galima įtraukti į dietą.

Šis vaistas taip pat vartojamas įvairaus amžiaus pacientams BH4 trūkumui – paveldėtai ligai, dėl kurios organizmas negamina pakankamai BH4, – gydyti. Dėl labai sumažėjusio BH4 kiekio fenilalaninas tinkamai nepanaudojamas, todėl kaupiasi kraujyje ir pasireiškia jo kenksmingas poveikis. Pakeisdamas BH4, kurio organizmas nesugeba pasigaminti, Kuvan sumažina kenksmingą fenilalanino perteklių kraujyje ir padidina toleranciją su maistu gaunamam fenilalaninui.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Kuvan**

##### **Kuvan vartoti negalima**

- jeigu yra alergija sapropterinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Kuvan, ypač:

- jeigu Jums 65 arba daugiau metų;
- jeigu turite problemų su inkstais ar kepenimis;
- jeigu susirgote. Negalavimo metu rekomenduojama gydytojo konsultacija, kadangi fenilalanino kiekis kraujyje gali padidėti;
- jeigu Jūs turite polinkį traukuliams;

Kai Jus gydys Kuvan, Jūsų gydytojas ištirs Jūsų kraują, norėdamas įvertinti, kiek fenilalanino ir tirozino jame yra. Prireikus, gydytojas gali nuspręsti keisti Kuvan dozę arba Jums skirtą dietą.

Privalote tęsti dietinį gydymą laikydamiesi savo gydytojo nurodymų. Nekeiskite dietos nepasitarę su savo gydytoju. Net jeigu vartojate Kuvan, jeigu fenilalanino kiekis kraujyje nėra gerai kontroliuojamas, Jums gali atsirasti sunkių neurologinių sutrikimų. Gydymo Kuvan metu gydytojas turi toliau dažnai stebėti fenilalanino kiekį kraujyje, **kad užtikrintų, jog fenilalanino kiekis kraujyje nebūtų per didelis arba per mažas.**

### **Kiti vaistai ir Kuvan**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- levodopą (Parkinsono ligos gydymui);
- vaistus vėžiui gydyti (pvz., metotreksatą);
- vaistus bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., trimetoprimą);
- vaistus, kurie praplečia kraujagysles (pvz., gliceriltrinitratą (GTN), izosorbiddinitratą (ISDN), natrio nitroprusidą (NNP), molsidominą, minoksidilį).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia, gydytojas Jums patars kaip tinkamai kontroliuoti fenilalanino kiekį. Jeigu prieš pastojant ir nėštumo metu fenilalanino kiekis motinos kraujyje nėra griežtai kontroliuojamas, tai gali pakenkti ir motinai, ir vaisiui. Prieš pastojant ir nėštumo metu gydytojas stebės apribotą su maistu gaunamo fenilalanino suvartojimą.

Jeigu griežtas dietos laikymasis nepakankamai sumažina fenilalanino kiekį kraujyje, gydytojas nuspręs, ar Jums reikia vartoti šį vaistą.

Jeigu žindote kūdikį, šio vaisto vartoti negalima.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Manoma, kad Kuvan gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

### **Kuvan sudėtyje yra kalio citrato (E332)**

Kiekviename šio vaisto paketėlyje yra 1,6 mmol (62,7 mg) kalio. Būtina atsižvelgti, jei sutrikusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste.

## **3. Kaip vartoti Kuvan**

Kuvan 500 mg yra skirti naudoti tik pacientams, kurių kūno svoris viršija 25 kg.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

### **Dozavimas sergant FKU**

Rekomenduojama pradinė Kuvan dozė FKU pacientams yra 10 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui. Kaip vienkartinę paros dozę, Kuvan, norėdami padidinti absorbciją, suvartokite kartu su maistu ir kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, geriausia ryte. Gydytojas, priklausomai nuo Jūsų būklės, gali koreguoti dozę, paprastai nuo 5 iki 20 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui per parą.

### **Dozavimas esant BH4 trūkumui**

Rekomenduojama pradinė Kuvan dozė pacientams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, yra nuo 2 iki 5 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui. Kuvan, norėdami padidinti absorbciją, suvartokite kartu su maistu. Visą paros dozę padalykite į 2 ar 3 dalis ir tolygiai paskirstykite. Gydytojas, priklausomai nuo Jūsų būklės, gali koreguoti dozę iki 20 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui per parą.

### **Vartojimo metodas**

FKU sergantys pacientai visą paros dozę turi suvartoti vienu kartu kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, geriausiai ryte.

Pacientams, kuriems buvo nustatytas BH4 trūkumas, visą paros dozę reikia dalyti į 2 ar 3 dalis ir tolygiai paskirstyti.

Būtinai išsiaiškinkite, kokią Kuvan miltelių dozę jums gydytojas prirašė. Tiksliai dozei jūsų gydytojas geriamajam tirpalui gali skirti ir Kuvan 100 mg miltelių. Būtinai išsiaiškinkite, ar geriamajam tirpalui turite naudoti tik Kuvan 500 mg paketėlius, ar abejus vaistus, kad paruoštumėte savo dozę. Paketėlį (-ius) atplėškite tik tuomet, kai būsite pasiruošę juos vartoti.

#### *Paketėlio (-ių) paruošimas*

- Atidarykite Kuvan miltelių geriamam tirpalui paketėlį (-ius), sulenkdami ir nuplėsdami ar nukirpdami taškuotą liniją paketėlio viršutiniame dešiniajame kampe.
- Išpilkite paketėlio (-ių) turinį į nuo 120 ml iki 240 ml vandens. Ištirpinus miltelius vandenyje, tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ar geltonas.

#### *Vaistų vartojimas*

- Išgerkite tirpalą per 30 minučių.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Kuvan dozę?**

Jeigu Kuvan vaisto pavartosite daugiau nei skirta, galite patirti šalutinį poveikį, kuris gali pasireikšti galvos skausmu arba svaigimu. Pavartoję didesnę nei skirta Kuvan dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Pamiršus pavartoti Kuvan**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę vartokite įprastu laiku.

### **Nustojus vartoti Kuvan**

Nenustokite vartoti Kuvan prieš tai nepasitarę su savo gydytoju, nes fenilalanino kiekis Jūsų kraujyje gali padidėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gauta pranešimų apie kelis alerginių reakcijų (pvz., odos bėrimo ir sunkių reakcijų) atvejus. Jų dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Jeigu atsirado raudonų niežtinčių iškilimų (dilgėlinė), sloga, jeigu padažnėjo pulsas arba tapo netolygus, ištino liežuvis arba gerklė, pradėjote čiaudėti, švokšti, staiga tapo sunku kvėpuoti arba ėmė svaigti galva, tai gali būti sunki alerginė reakcija į vaistą. Pastebėję tokių požymių nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 vartotojų)

Galvos skausmas ir sloga.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 vartotojų)

Gerklės skausmas, nosies užgulimas ar užsikimšusi nosis, kosulys, viduriavimas, vėmimas, skrandžio skausmas, per mažas fenilalanino kiekis kraujyje, nevirškinimas ir šleikštulys (pykinimas) (žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Gastritas (skrandžio gleivinės uždegimas), ezofagitas (stemplės gleivinės uždegimas).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V** priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Kuvan**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir paketėlio po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Kuvan sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra sapropterino dihidrochloridas. Kiekviename paketėlyje yra 500 mg sapropterino dihidrochlorido (atitinka 384 mg sapropterino).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), kalio citratas (E332), sukralozė (E955), askorbo rūgštis (E300).

### **Kuvan išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Milteliai geriamajam tirpalui yra skaidrūs, baltai gelsvi. Dozuotuose paketėliuose yra 500 mg sapropterino dihidrochlorido.

Kiekvienoje dėžutėje yra 30 paketėlių.

### **Registruotojas ir gamintojas**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Airija

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM-mm**

### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.