

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kuvan 100 mg lahustuvad tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks lahustuv tablett sisaldab 100 mg saproteriindivesinikkloriidi (vastab 77 mg saproteriinile).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Lahustuv tablett.

Valkjas kuni helekollane lahustuv tablett, mille ühele küljele on märgitud „177”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kuvan on näidustatud hüperfenüülalanineemia (HPA) raviks fenüülketonuuriaga (PKU) täiskasvanutel ning kõigis vanuserühmades lastel, kes teadaolevalt alluvad sellisele ravile (vt lõik 4.2).

Kuvan on näidustatud ka tetrahüdrobiopteriini (BH4) puudulikkusega hüperfenüülalanineemia raviks täiskasvanutel ja kõigis vanuserühmades lastel, kes teadaolevalt alluvad sellisele ravile (vt lõik 4.2).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kuvan-ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemused PKU ja BH4 puudulikkuse ravis.

Selle ravimi võtmise ajal tuleb aktiivselt piirata fenüülalaniini ja üldist valkude sisaldust dieedis, et tagada piisav kontroll fenüülalaniini veretaseme üle ja selle tasakaal toidus.

Kuna HPA on kas PKU või BH4 puudulikkuse tõttu tekkinud krooniline seisund, on Kuvan, juhul kui patsiendi reageerimine ravile on tõestatud, mõeldud pikaajaliseks kasutamiseks (vt lõik 5.1).

#### Annustamine

##### *PKU*

PKU-ga täiskasvanutel ja lastel on Kuvan'i algannuseks 10 mg/kg kehakaalu kohta üks kord ööpäevas. Arsti poolt määratud adekvaatse fenüülalaniini taseme saavutamiseks ja säilitamiseks korrigeeritakse annust tavaliselt vahemikus 5 ja 20 mg/kg/ööpäevas.

##### *BH4 puudulikkus*

BH4 puudulikkusega täiskasvanutel ja lastel on Kuvan'i algannus 2 kuni 5 mg/kg kehakaalu kohta kogu ööpäevase annusena. Annust võib korrigeerida kokku kuni annuseni 20 mg/kg ööpäevas.

Kuvan on saadaval 100 mg tablettidena. Arvestuslik kehakaalul põhinev ööpäevane annus tuleb ümardada lähima 100-kordseni. Näiteks arvestuslik annus 401...450 mg tuleb ümardada alla kuni 400 mg-ni, mis vastab 4 tabletile. Arvestuslik annus 451 mg kuni 499 mg tuleb ümardada üles kuni 500 mg-ni, mis vastab 5 tabletile.

### Annuse kohandamine

Saproteriiniravi võib vähendada vere fenüülalaniinisaldust alla soovitud terapeutilise taseme. Soovitud terapeutilises vahemikus fenüülalaniinisalduse saavutamiseks ja säilitamiseks võib osutada vajalikuks Kuvan'i annuse kohandamine või toiduga saadava fenüülalaniini hulga korrigeerimine.

Vere fenüülalaniini- ja türosiinisaldust tuleb kontrollida, eriti lastel, üks kuni kaks nädalat pärast annuse igat korrigeerimist ning seejärel sageli monitoorida raviarsti juhendamisel.

Kui Kuvan-ravi ajal täheldatakse ebapiisavat kontrolli vere fenüülalaniinisalduse üle, tuleb enne saproteriini annuse korrigeerimist üle vaadata, kuidas patsient väljakirjutatud ravist ja dieedist kinni peab.

Ravi tohib lõpetada ainult arsti järelevalve all. Vajalik võib olla patsiendi sagedasem jälgimine, kuna vere fenüülalaniinisaldus võib tõusta. Vere fenüülalaniinisalduse säilitamiseks soovitud terapeutilises vahemikus võib olla vajalik dieedi muutmine.

### Ravivastuse kindlakstegemine

On väga oluline alustada ravi nii vara kui võimalik, et vältida vere fenüülalaniinisalduse pidevast suurenemisest tingitud neuroloogiliste häirete mittepöörduvaid kliinilisi ilminguid lastel ning kognitiivset defitsiiti ja psühhiaatrilisi häireid täiskasvanutel.

Ravivastust selle ravimi manustamisele mõeldakse vere fenüülalaniinisalduse languse alusel. Vere fenüülalaniinisaldust tuleb kontrollida enne Kuvan'i manustamist ja 1 nädal pärast soovitatava algannuse kasutamist. Kui fenüülalaniinisaldus ei ole piisavalt alanenud, võib annust igal nädalal suurendada kuni maksimaalselt 20 mg/kg-ni ööpäevas ning vere fenüülalaniinisaldust tuleb ühe kuu jooksul igal nädalal jälgida. Sellel perioodil peavad toiduga saadavad fenüülalaniini kogused olema konstantsed.

Rahuldava ravivastuse all mõeldakse vere fenüülalaniinisalduse  $\geq 30$ -protsendilist langust või sellise vere fenüülalaniinisalduse saavutamist, mille määras patsiendile tema raviarst. Patsiente, kes ühekuulise testimisperioodi jooksul ravile sellisel moel ei reageeri, tuleb lugeda ravile mitte-reageerivateks, neid patsiente ei tohi Kuvan'iga ravida ja Kuvan'i manustamine tuleb lõpetada.

Kui on kindlaks tehtud, et patsient reageerib ravile selle ravimiga, võib ravivastusest lähtudes annust korrigeerida vahemikus 5 kuni 20 mg/kg/ööpäevas.

Vere fenüülalaniini- ja türosiinisaldust soovitatakse kontrollida üks või kaks nädalat pärast iga annuse korrigeerimist ja seejärel raviarsti suuniste kohaselt sageli jälgida. Kuvan'iga ravitud patsiendid peavad jätkama piiratud fenüülalaniinisaldusega dieeti ja neid tuleb regulaarselt kliiniliselt hinnata (vere fenüülalaniini- ja türosiinisalduse monitoorimine, dieet ja psühhomotoorne areng).

### Patsientide erirühmad

#### Eakad

Kuvan'i turvalisus ja efektiivsus patsientidel vanuses üle 65 aasta ei ole tõestatud. Ravimi määramisel eakatele patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

#### Neeru- või maksakahjustus

Kuvan'i turvalisus ja efektiivsus neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel ei ole tõestatud. Ravimi määramisel sellistele patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

### *Lapsed*

Annustamine on täiskasvanutel, lastel ja noorukitel ühesugune.

### Manustamisviis

Kuvan'i tablette tuleb manustada koos toiduga, imendumise suurendamiseks.

PKU-ga patsientidel tuleb Kuvan'i manustada ühekordse ööpäevase annusena, ning iga päev samal ajal, eelistatult hommikul.

BH4 puudulikkusega patsientidel tuleb jagada ööpäevane koguannus kaheks või kolmeks manustamiskorraks ning manustada ööpäeva jooksul.

Patsiente tuleb informeerida, et pudelis leiduvat kuivatusainega kapslit ei tohi sisse võtta.

Määratud arv tablette tuleb asetada veega täidetud tassi või klaasi ja segada kuni lahustumiseni. Tablettide lahustumine võib aega võtta paar minutit. Tablettide lahustumise kiirendamiseks võib need purustada. Lahuses võivad olla näha väikesed osakesed, mis ei mõjuta ravimi toimet. Lahus tuleb ära juua 15...20 minuti jooksul.

### *Patsiendid kehakaaluga üle 20 kg*

Määratud arv tablette tuleb asetada 120 kuni 240 ml veega täidetud tassi või klaasi ja segada kuni lahustumiseni.

### *Lapsed kehakaaluga kuni 20 kg*

Kuvani pakend ei sisalda lastele kehakaaluga kuni 20 kg annustamiseks vajalikke mõõtevahendeid (s.t mõõtekork, mille skaalal on märgistatud 20, 40, 60 ja 80 ml; 10 ml ja 20 ml suusüstlad 1 ml jaotistega). Need vahendid tarnitakse kaasasündinud ainevahetushäiretega laste ravile spetsialiseerunud keskustesse, kus need väljastatakse patsientide hooldajatele.

Sõltuvalt annusest (mg/kg/ööpäevas) tuleb lahustada vajalik arv tablette veekoguses, mis on toodud tabelites 1...4, kus manustatava lahuse kogus arvestatakse välja vastavalt määratud summaarsele ööpäevasele annusele. Annusteks 2, 5, 10 ja 20 mg/kg/ööpäevas määratud arv tablette tuleb asetada veega täidetud mõõtekorki, mille skaalal on märgistatud 20, 40, 60 ja 80 ml; vee nõutavad kogused on toodud tabelites 1...4, ning segada kuni lahustumiseni.

Juhul, kui määratud ööpäevasest annusest lähtuvalt tuleb manustada ainult teatud osa valmissegatud lahusest, tuleb manustatav lahusekogus tõmmata suukaudsesse annustamissüstlasse. Seejärel saab lahuse panna ravimi manustamiseks teise tassi. Väikelaste puhul saab kasutada suusüstalt. Koguste  $\leq 10$  ml manustamiseks tuleb kasutada 10 ml suusüstalt ja koguste  $> 10$  ml manustamiseks 20 ml suusüstalt.

**Tabel 1. 2 mg/kg/ööpäevas annustamistabel lastele kehakaaluga kuni 20 kg**

<b>Kehakaal (kg)</b>	<b>Koguannus (mg/ööpäevas)</b>	<b>Lahustatavate tablettide arv (ainult 100 mg tugevus)</b>	<b>Lahuse kogus (ml)</b>	<b>Manustatava lahuse kogus (ml)*</b>
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

\*Näitab ööpäevast koguannust

Visake lahus ära, kui te seda 20 minuti jooksul ei kasuta.

**Tabel 2. 5 mg/kg/ööpäevas annustamistabel lastele kehakaaluga kuni 20 kg**

<b>Kehakaal (kg)</b>	<b>Koguannus (mg/ööpäevas)</b>	<b>Lahustatavate tablettide arv (ainult 100 mg tugevus)</b>	<b>Lahuse kogus (ml)</b>	<b>Manustatava lahuse kogus (ml)*</b>
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

\*Näitab ööpäevast koguannust

Visake lahus ära, kui te seda 20 minuti jooksul ei kasuta.

**Tabel 3. 10 mg/kg/ööpäevas annustamistabel lastele kehakaaluga kuni 20 kg**

<b>Kehakaal (kg)</b>	<b>Koguannus (mg/ööpäevas)</b>	<b>Lahustatavate tablettide arv (ainult 100 mg tugevus)</b>	<b>Lahuse kogus (ml)</b>	<b>Manustatava lahuse kogus (ml)*</b>
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

\*Näitab ööpäevast koguannust

Visake lahus ära, kui te seda 20 minuti jooksul ei kasuta.

**Tabel 4. 20 mg/kg/ööpäevas annustamistabel lastele kehakaaluga kuni 20 kg**

<b>Kehakaal (kg)</b>	<b>Koguannus (mg/ööpäevas)</b>	<b>Lahustatavate tablettide arv (ainult 100 mg tugevus)</b>	<b>Lahuse kogus (ml)</b>	<b>Manustatava lahuse kogus (ml)*</b>
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

\*Näitab ööpäevast koguannust

Visake lahus ära, kui te seda 20 minuti jooksul ei kasuta.

Puhastamiseks tuleb suusüstla kolb silindrist välja tõmmata. Suusüstla mõlemad osad ning mõõtekork tuleb sooja veega puhtaks pesta ning õhu käes kuivatada. Kui suusüstal on kuiv, tuleb kolb silindrisse tagasi panna. Suusüstal ja mõõtekork tuleb järgmiseks kasutuskorraks hoiule panna.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Toidu kaudu omastamine

Kuvan'iga ravitud patsiendid peavad jätkama piiratud fenüülalaniinisaldusega dieeti ja neid tuleb regulaarselt kliiniliselt hinnata (vere fenüülalaniini- ja türosiinisalduse monitoorimine, dieet ja psühhomotoorne areng).

#### Vere madal fenüülalaniini- ja türosiinisaldus

Püsiv või korduv fenüülalaniin-türosiin-dihüdrosü-L-fenüülalaniini (DOPA) metaboolse raja düsfunktsioon võib põhjustada häireid organismi valkude ja neurotransmitterite sünteesis. Imikutel on pikaajaliselt madalat vere fenüülalaniinisaldust seostatud neuroloogiliste arenguhäiretega. Kuvan'i võtmise ajal tuleb aktiivselt piirata fenüülalaniini ja üldist valkude sisaldust dieedis, et tagada piisav kontroll vere fenüülalaniinisalduse üle ja selle tasakaal toidus.

#### Tervisehäired

Haiguste ajal on soovitatav konsulteerida arstiga, kuna vere fenüülalaniinisaldus võib suureneada.

#### Krambid

Kuvan'i määramisel patsientidele, keda ravitakse levodopaga, tuleb olla ettevaatlik. Levodopa ja sapropteriini koosmanustamisel BH4 puudulikkusega patsientidele on esinenud krampe, krampide süvenemist ning suurenenud erutuvust ja ärrituvust (vt lõik 4.5).

#### Ravi katkestamine

Ravi lõpetamisel võib tekkida nn tagasilöögi fenomen, kus vere fenüülalaniinisaldus tõuseb üle ravieelse taseme.

#### Naatriumisaldus

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kuigi dihidrofolaaadi reduktaasi inhibiitorite (nt metotreksaadi, trimetoprimi) samaaegset manustamist ei ole uuritud, võivad sellised ravimid BH4 metabolismi häirida. Selliste ravimite ja Kuvan'i samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.

BH4 on lämmastikoksiidi süntetaasi kofaktor. Kuvan'i samaaegsel manustamisel kõigi ravimitega, sh lokaalselt manustatavad, mis põhjustavad veresoonte laienemist lämmastikoksiidi (NO) metabolismi või toime mõjutamise teel (sh klassikalised NO doonorid (nt glütserüültrinitraat (GTN), isosorbiiddinitraat (ISDN), naatriumnitroprussiid (SNP), molsidomiin), fosfodiesteraasi tüüp 5 (PDE-5) inhibiitorid ja minoksidiil), tuleb olla ettevaatlik.

Ettevaatlik tuleb olla Kuvan'i määramisel patsientidele, kellele manustatakse samaaegselt levodopat. BH4 puudulikkusega patsientidele samaaegsel levodopa ja sapropteriini manustamisel on patsientidel esinenud krampe ja krampide süvenemist ning suurenenud erutuvust ja ärrituvust.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Kuvan'i kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega sünnijärgsele arengule.

Emal ja/või embrüo/loote haigusega seotud kättesaadavad riskiandmed emade fenüülketonuuriat uurivast koostööuuringust (ingl k *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) PKU-d põdevate naiste keskmise hulga raseduse ja elussünni kohta (300 kuni 1000) näitavad, et kontrollimatud fenüülketonuuria sisaldused üle 600 µmol/l seostuvad neuroloogiliste, kardiaalsete ja kasvuanomaaliatega ning näo düsmorfismi väga suure esinemissagedusega.

Emal vere fenüülalaniinisaldust tuleb seetõttu rangelt kontrollida nii enne rasedust kui selle ajal. Kui emal vere fenüülalaniinisaldus enne rasedust ja selle ajal ei kontrollita, võib see olla kahjulik nii emale kui lootele. Selles patsientide grupis on esmavaliku raviks arsti järelevalve all teostatav toiduga saadava fenüülalaniini koguse piiramine nii enne rasedust kui raseduse ajal.

Kuvan'i kasutamist tuleks kaaluda ainult juhul, kui range dieet vere fenüülalaniinisaldust piisavalt ei alanda. Ravimi määramisel rasedatele tuleb olla ettevaatlik.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas sapropteriin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Kuvan'it ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

##### Fertiilsus

Prekliinilistes uuringutes sapropteriin ei avaldanud toimet isas- ja emasloomade viljakusele.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kuvan'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimed tekkisid ligikaudu 35%-l 579 patsiendist vanuses 4 aastat ja vanemad, kes said kliinilistes uuringutes Kuvan'iga sapropteriinvesinikkloriidi 5...20 mg/kg/ööpäevas. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks on peavalu ja nohu.

Edasises kliinilises uuringus tekkisid kõrvaltoimed ligikaudu 30%-l 27 lapsest vanuses alla 4 aasta, kes said sapropteriinvesinikkloriidi 10 või 20 mg/kg/ööpäevas. Sapropteriinvesinikkloriidiga kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks on „aminohapete sisalduse langus“ (hüpfenüülalanineemia), oksendamine ja nohu.

##### Kõrvaltoimete koondtabel

Kuvan'i kesksetes kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus täheldati järgmisi kõrvaltoimeid.



Esinemissageduste kirjeldamisel kasutatakse edaspidi järgmisi mõisteid.

Väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

#### Immuunsüsteemi häired

Teadmata: Ülitundlikkusreaktsioonid (sh rasked allergilised reaktsioonid) ja lööve

#### Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: Hüpofenüülalanineemia

#### Närvisüsteemi häired

Väga sage: Peavalu

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga sage: Rinorröa

Sage: Valu neelus ja kurgus, ninakinnisus, köha

#### Seedetrakti häired

Sage: Kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia, iiveldus

Teadmata: Gastriit, ösofagiit

#### Lapsed

Lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus, tüüp ja raskusaste sarnanesid põhiolemuselt täiskasvanute omaga.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Pärast saproteriinvesinikkloriidi manustamist annuses, mis ületas maksimaalse annuse 20 mg/kg/ööpäevas, on täheldatud peavalu ja pearinglust. Üleannustamise ravi peab olema suunatud sümptomite leevendamisele. QT-intervalli lühenemist (-8,32 ms) täheldati ühe supratherapeutilise annusega 100 mg/kg (5 korda maksimaalne soovitatav annus) uuringus; seda tuleb arvesse võtta patsientide puhul, kellel on varasem QT-intervalli lühenemine (nt perekondliku lühenenud QT-intervalli sündroomiga patsiendid).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX07

#### Toimemehhanism

Hüperfenüülalanineemiat (HPA) diagnoositakse kui vere fenüülalaniinisalduse ebaharilikku suurenemist ning tavaliselt põhjustavad seda ensüümi fenüülalaniini hüdroksülaasi (fenüülketonuuria, PKU, korral) või 6R-tetrahydrobiopterini (6R-BH4) biosünteesi või regenereerumisega (BH4 puudulikkuse korral) seotud ensüümide autosoomsed retsessiivsed mutatsioonid geenide kodeerimisel. BH4 puudulikkus on häirete grupp, mille põhjustajateks on mutatsioonid või deletsioonid geenides,

mis kodeerivad ühte viiest BH4 biosünteesi või ümbertöötlemisega seotud ensüümist. Mõlemal juhul ei ole võimalik fenüülalaniini efektiivselt aminohappeks türosiiniks transformeerida ja see viib fenüülalaniinisalduse suurenemisele vereplasmas.

Saproteriin on loodusliku 6R-BH4 sünteetiline analoog, mis on hüdroksülaaside kofaktoriks fenüülalaniini, türosiini ja trüptofaani puhul.

BH4 vastusega PKU-ga patsientidel soovitakse Kuvan'i manustamisega suurendada defektse fenüülalaniini hüdroksülaasi aktiivsust ja seeläbi suurendada või taastada fenüülalaniini oksüdatiivset metabolismi, mis oleks küllaldane vere fenüülalaniinisalduse vähendamiseks või säilitamiseks, fenüülalaniini edasise akumulatsiooni ärahoidmiseks või vähendamiseks ja toiduga saadava fenüülalaniini suhtes tolerantsuse suurendamiseks. BH4 puudulikkusega patsientidel soovitakse Kuvan'i manustamisega asendada BH4 mitte küllaldast taset ja seeläbi taastada fenüülalaniini hüdroksülaadi aktiivsust.

### Kliiniline efektiivsus

Kuvan'i III faasi kliiniline arendusprogramm sisaldas 2 randomiseeritud ja platseebokontrolliga uuringut PKU-ga patsientidel. Nende uuringute tulemused näitavad Kuvan'i efektiivsust vere fenüülalaniinisalduse langetamisel ja toiduga saadava fenüülalaniini suhtes tolerantsuse suurendamisel.

88-l patsiendil, kelle PKU ei olnud hästi kontrollitud ja kelle veres tuvastati sõeluuringul suurenenud fenüülalaniinisaldus, vähendas saproteriindivesinikkloriid annuses 10 mg/kg/ööpäevas vere fenüülalaniinisaldust võrreldes platseeboga märkimisväärselt. Algtasemel oli vere fenüülalaniinisaldus Kuvan'i grupis ja platseebogrupis sarnane: vere fenüülalaniinisalduse algtasemed ± keskmised standardhälbed (SD) olid vastavalt  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$  ja  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$ . Pärast 6-nädalast uuringuperioodi oli vere fenüülalaniinisalduse keskmine langus ± SD võrreldes algtasemega  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$  saproteriiniga ravitud grupis ( $n=41$ ), võrreldes suurenemisega  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$  võrra platseebogrupis ( $n=47$ ) ( $p < 0,001$ ). 41,9% (13/31) saproteriiniga ravitud patsientidest ja 13,2% (5/38) platseeboga ravitud patsientidest, kelle vere fenüülalaniinisaldus oli algtasemel  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ , langes vere fenüülalaniinisaldus 6-nädalase uuringuperioodi lõpuks tasemele  $< 600 \mu\text{mol/l}$  ( $p=0,012$ ).

Eraldiseisvas 10-nädalases platseebokontrolliga uuringus randomiseeriti 45 PKU-ga patsienti, kelle vere fenüülalaniinisaldust kontrolliti piiratud hulgal fenüülalaniini sisaldava stabiilse dieedi abil (vere fenüülalaniini tase uuringusse arvamisel  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ ), vahekorras 3:1 saama kas saproteriindivesinikkloriidi annuses 20 mg/kg/ööpäevas ( $n=33$ ) või platseebot ( $n=12$ ). Pärast 3-nädalast ravi saproteriindivesinikkloriidiga annuses 20 mg/kg/ööpäevas vähenes vere fenüülalaniinisaldus märkimisväärselt; vere fenüülalaniinisalduse keskmine langus ± SD võrreldes algtasemega oli selles grupis  $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). Pärast 3 nädalat jätkasid nii saproteriini-grupi kui platseebogrupi patsiendid piiratud fenüülalaniinisaldusega dieeti ja toiduga manustatava fenüülalaniini kogust suurendati või vähendati, kasutades standardseid fenüülalaniini lisandeid, et säilitada plasma fenüülalaniinisaldust  $< 360 \mu\text{mol/l}$ . Tolerantsus toiduga saadava fenüülalaniini suhtes saproteriini-grupis erines märkimisväärselt võrreldes platseebogrupiga. Toiduga saadava fenüülalaniini tolerantsuse keskmine suurenemine ± SD oli  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/ööpäevas}$  grupis, kus patsientidele manustati saproteriindivesinikkloriidi annuses 20 mg/kg/ööpäevas, võrreldes platseebogrupiga, kus vastav näitaja oli  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/ööpäevas}$  ( $p=0,006$ ). Saproteriini-grupis oli toiduga saadava fenüülalaniini üldine tolerantsus ± SD saproteriindivesinikkloriidi manustamise ajal annuses 20 mg/kg/ööpäevas  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/ööpäevas}$  võrreldes  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/ööpäevas}$ , mida täheldati enne ravi.

## Lapsed

Kuvan'i ohutust, efektiivsust ja populatsiooni farmakokineetikat uuriti kahes avatud uuringus lastel vanuses < 7 aastat.

Esimene uuring oli mitmekeskuseline, avatud, randomiseeritud, kontrollrühmaga uuring lastel vanuses < 4 aastat, kellel oli kinnitatud PKU diagnoos.

56 PKU-ga last vanuses kuni 4 aastat randomiseeriti suhtes 1:1 saama koos fenüülalaniini piirava dieediga Kuvan 10 mg/kg/ööpäevas (n = 27) või lihtsalt jääma 26 nädalat kestva uuringuperioodi vältel fenüülalaniini piiravale dieedile (n = 29).

Kõigi patsientide vere fenüülalaniini sisaldust plaaniti 26-nädalase uuringuperioodi jooksul säilitada toidu monitoorimisega vahemikus 120...360 µmol/l (määratletuna kui  $\geq 120$  kuni < 360 µmol/l). Juhul kui ligikaudu 4 nädala möödumisel ei olnud patsiendi fenüülalaniini taluvusvõime võrreldes uuringueelsete näitajatega > 20% tõusnud, suurendati Kuvan'i annust korraga annuseni 20 mg/kg/ööpäevas.

Selle uuringu tulemused näitasid, et igapäevane Kuvan'i manustamine annuses 10 või 20 mg/kg/ööpäevas koos fenüülalaniini piirava dieediga andis statistiliselt oluliselt paremaid tulemusi toiduga saadava fenüülalaniini taluvusvõime suurenemises kui ainuüksi fenüülalaniini piirav dieet; kusjuures fenüülalaniini sisaldus jäi sel ajal samuti sihtvahemikku ( $\geq 120$  kuni < 360 µmol/l). Kohandatud keskmine toiduga saadava fenüülalaniini taluvus Kuvan'i koos fenüülalaniini piirava dieediga kasutanud rühmas oli 80,6 mg/kg/ööpäevas, mis oli statistiliselt märkimisväärselt suurem ( $p < 0,001$ ) kui kohandatud keskmine toiduga saadava fenüülalaniini taluvus ainult fenüülalaniini piirava dieedi rühmas (50,1 mg/kg/ööpäevas). Kliinilise uuringu jätkuperioodil jäi Kuvan'i koos fenüülalaniini piirava dieediga kasutanud patsientidel toiduga saadava fenüülalaniini taluvus samaks, ravist saadav kasu püsis 3,5 aasta jooksul.

Teine uuring oli mitmekeskuseline, kontrollrühmata avatud uuring Kuvan 20 mg/kg ööpäevas ohutuse ja neurokognitiivsele funktsioonile avalduva toime hindamiseks selle kasutamisel koos fenüülalaniini piirava dieediga fenüülketonuuriaga lastel, kes olid uuringusse kaasamisel alla 7 aasta vanused. Uuringu 1. osas (4 nädalat) hinnati patsientide ravivastust Kuvan'ile; uuringu 2. osas (kuni 7 aastat kestnud järelkontroll) hinnati neurokognitiivset funktsiooni vanusele vastavate mõõtmisvahenditega ja jälgiti pikaajalist ohutust patsientidel, kellel tekkis Kuvan'ile ravivastus. Olemasoleva halvenenud neurokognitiivse funktsiooniga (IQ < 80) patsiendid jäeti uuringust välja. 1. ossa kaasati 93 patsienti ja 2. ossa 65 patsienti, kellest 49 (75%) patsienti osales uuringus lõpuni, neist 27 (42%) patsiendi kohta saadi 7. aastal koguskaala IQ (FSIQ) andmed.

Kõigil vanuserühmadel püsis kõigis ajapunktides dieedi piiramise keskmine indeks 133 µmol/l kuni 375 µmol/l vere fenüülalaniini sisalduse järgi. Ravieelne keskmine Bayley-III skoor (102, SD = 9,1, n = 27), WPPSI-III skoor (101, SD = 11, n = 34) ja WISC-IV skoor (113, SD = 9,8, n = 4) olid normi piiresse jääva populatsiooni keskmises vahemikus.

62 patsiendil, kellele tehti vähemalt kaks FSIQ hindamist, oli keskmiselt 2-aastase perioodi jooksul toimunud keskmise muutuse 95% usaldusvahemiku alampiir -1,6 punkti kliiniliselt eeldatava varieerumisega  $\pm 5$  punkti. Kuvan'i pikaajalisel kasutamisel keskmiselt 6,5 aasta jooksul uuringusse kaasamisel alla 7 aasta vanustel lastel täiendavaid kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Piiratud hulk uuringuid on läbi viidud BH4 puudulikkusega alla 4-aastastel lastel, kasutades sama toimeaine (saproteriini) teist ravimvormi või registreerimata BH4 ravimit.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Saproteriin imendub pärast lahustuva tableti suukaudset manustamist ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) saavutatakse tühja kõhu korral 3 kuni 4 tunni jooksul. Toit mõjutab

sapropteriini imendumise kiirust ja ulatust. Sapropteriini imendumine on parem pärast kõrge rasva- ja kalorisaldusega toidukorda võrreldes tühja kõhuga ning selle tulemusel saavutatakse keskmiselt 40...85% kõrgem maksimaalne plasmakontsentratsioon 4 kuni 5 tunni jooksul pärast manustamist.

Absoluutne biosaadavus või biosaadavus inimestel pärast suukaudset manustamist ei ole teada.

### Jaotumine

Mittekliinilistes uuringutes hinnati biopteriini üldisi ja vähenenud kontsentratsioone ning selle alusel võis väita, et sapropteriin jaotus peamiselt neerudesse, neerupealistesse ja maksa. Pärast radioaktiivse märgisega sapropteriini intravenooset manustamist rottidele leiti, et radioaktiivne ühend jaotus ka loodetesse. Pärast ravimi intravenooset manustamist näidati rottidel biopteriini eritumist rinnapiima. Pärast sapropteriindivesinikkloriidi suukaudset manustamist rottidele annuses 10 mg/kg biopteriini üldise kontsentratsiooni suurenemist loodetes ega rinnapiimas ei täheldatud.

### Biotransformatsioon

Sapropteriindivesinikkloriid metaboliseeritakse peamiselt maksas dihidrobiopteriiniks ja biopteriiniks. Kuna sapropteriindivesinikkloriid on loodusliku 6R-BH4 sünteetiline analoog, on mõistlik eeldada, et see allub samasugusele metabolismile, sh 6R-BH4 regeneratsioonile.

### Eritumine

Rottidel eritus sapropteriindivesinikkloriid pärast intravenooset manustamist peamiselt uriiniga. Pärast suukaudset manustamist eritub see peamiselt roojaga ja väike kogus eritub ka uriiniga.

### Populatsiooni farmakokineetika

Sapropteriiniga läbiviidud populatsiooni farmakokineetika analüüs, kus osalesid patsiendid vanuses sünnist kuni 49. aastani, näitas, et ainuke märkimisväärselt kliirensit või jaotusruumala mõjutav ühishäitaja on kehakaal.

### Ravimite koostoimed

#### *In vitro* uuringud

Sapropteriin ei inhibeerinud *in vitro* CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4/5 ega indutseerinud CYP1A2, 2B6 või 3A4/5.

*In vitro* uuringu kohaselt võib terapeutilistes annustes sapropteriindivesinikkloriid p-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsuse valku (BCRP) sooles pärssida. BCRP pärssimiseks on sooles vaja kõrgemat Kuvani kontsentratsiooni kui P-gp pärssimiseks, kuna sooles on pärssimisvõime BCRP puhul (IC<sub>50</sub>=267 μM) väiksem kui P-gp puhul (IC<sub>50</sub>=158 μM).

#### *In vivo* uuringud

Tervete uuringus osalejate puhul ei avaldanud Kuvani ühekordse maksimaalse terapeutilise annuse 20 mg/kg manustamine mõju samaaegselt manustatud digoksiini (P-gp substraat) ühekordse annuse farmakokineetikale. *In vitro* ja *in vivo* uuringute tulemused näitavad, et tõenäoliselt ei suurenda Kuvani koosmanustamine BCRP substraadiks olevate ravimite süsteemset kokkupuudet.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse (KNS-i, hingamis- ja kardiovaskulaarsüsteemi ning kuse-suguelundkonna) ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Pärast sapropteriindivesinikkloriidi korduvat suukaudset manustamist maksimaalsetes inimestele soovitatavates või veidi suuremates annustes täheldati rottidel neerude morfoloogia mikroskoopilise muutuste (kogumistorukeste basofiilia) esinemissageduse suurenemist.

Leiti, et sapropteriin on bakterirakkudes kergelt mutageenne ning hiina hamstri kopsu ja munasarja rakkudes täheldati kromosoomide struktuurilise aberratsiooni suurenemist. Samas ei ole sapropteriin genotoksilist toimet näidatud *in vitro* testides inimese lümfotsüütidel ning samuti *in vivo* hiire mikrotoomade testis.

Hiirtel teostatud suukaudses kartsinogeensuse uuringus ei täheldatud tumorigeenet aktiivsust, kui ravimit manustati annuses kuni 250 mg/kg/ööpäevas (12,5- kuni 50-kordsed inimeste ravim kasutatavad annused).

Oksendamist täheldati nii farmakoloogilise ohutuse kui kroonilise toksilisuse uuringutes. Oksendamist seostati sapropteriini sisaldava lahuse pH-ga.

Rottidel ja küülikutel ei leitud kindlaid tõendeid teratogeense aktiivsuse kohta annustes, mis ületasid soovitatavat inimestel kasutatavat kehapindalal põhinevat annust ligikaudu 3 ja 10 korda.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool (E421)  
Kaltsiumvesinikfosfaat, veevaba  
Krospovidoon tüüp A  
Askorbiinhape (E300)  
Naatriumstearüülumaraat  
Riboflaviin (E101)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kõrge tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel lapsekindla korgiga. Pudelid on suletud alumiiniumkattega. Iga pudel sisaldab väikest plastiktubi kuivatusainega (silikageel).

Iga pudel sisaldab 30, 120 või 240 tabletti.

Karbis on 1 pudel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### Käsitlemine

Patsiente tuleb informeerida, et pudelis leiduvat kuivatusainega kapslit ei tohi sisse võtta.

Kasutusjuhised vt lõik 4.2.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/481/001

EU/1/08/481/002

EU/1/08/481/003

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. detsember 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 2. detsember 2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Teksti läbivaatamise kuupäev: {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kuvan 100 mg suukaudse lahuse pulber

Kuvan 500 mg suukaudse lahuse pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Kuvan 100 mg suukaudse lahuse pulber

Üks kotike sisaldab 100 mg saproteriindivesinikkloriidi (saproterini dihydrochloridum) (vastab 77 mg saproteriinile).

*Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)*

Iga kotike sisaldab 0,3 mmol (12,6 mg) kaaliumit.

### Kuvan 500 mg suukaudse lahuse pulber

Üks kotike sisaldab 500 mg saproteriindivesinikkloriidi (saproterini dihydrochloridum) (vastab 384 mg saproteriinile).

*Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)*

Iga kotike sisaldab 1,6 mmol (62,7 mg) kaaliumit kotikese kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudse lahuse pulber.

Valkjas kuni helekollane pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kuvan on näidustatud hüperfenüülalanineemia (HPA) raviks fenüülketonuuriaga (PKU) täiskasvanutel ning kõigis vanuserühmades lastel, kes teadaolevalt alluvad sellisele ravile (vt lõik 4.2).

Kuvan on näidustatud ka tetrahüdrobiopteriini (BH4) puudulikkusega hüperfenüülalanineemia raviks täiskasvanutel ja kõigis vanuserühmades lastel, kes teadaolevalt alluvad sellisele ravile (vt lõik 4.2).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kuvan-ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemused PKU ja BH4 puudulikkuse ravis.

Selle ravimi võtmise ajal tuleb aktiivselt piirata fenüülalaniini ja üldist valkude sisaldust dieedis, et tagada piisav kontroll fenüülalaniini veretaseme üle ja selle tasakaal toidus.

Kuna HPA on kas PKU või BH4 puudulikkuse tõttu tekkinud krooniline seisund, on Kuvan, juhul kui patsiendi reageerimine ravile on tõestatud, mõeldud pikaajaliseks kasutamiseks (vt lõik 5.1).

## Annustamine

### *PKU*

PKU-ga täiskasvanutel ja lastel on Kuvan'i algannuseks 10 mg/kg kehakaalu kohta üks kord ööpäevas. Arsti poolt määratud adekvaatse fenüülalaniini taseme saavutamiseks ja säilitamiseks korrigeeritakse annust tavaliselt vahemikus 5 ja 20 mg/kg/ööpäevas.

### *BH4 puudulikkus*

BH4 puudulikkusega täiskasvanutel ja lastel on Kuvan'i algannus 2 kuni 5 mg/kg kehakaalu kohta kogu ööpäevase annusena. Annust võib korrigeerida kokku kuni annuseni 20 mg/kg ööpäevas.

Üle 20 kg kehakaaluga patsientide puhul tuleks arvestuslik kehakaalul põhinev ööpäevane annus ümardada lähima 100 mg kordseni.

### Annuse kohandamine

Sapropteriiinravi võib vähendada vere fenüülalaniinisisaldust alla soovitud terapeutilise taseme. Soovitud terapeutilises vahemikus fenüülalaniinisisalduse saavutamiseks ja säilitamiseks võib osutada vajalikuks Kuvan'i annuse kohandamine või toiduga saadava fenüülalaniini hulga korrigeerimine.

Vere fenüülalaniini- ja türosiinisisaldust tuleb kontrollida, eriti lastel, üks kuni kaks nädalat pärast annuse igat korrigeerimist ning seejärel sageli monitoorida raviarsti juhendamisel.

Kui Kuvan-ravi ajal täheldatakse ebapiisavat kontrolli vere fenüülalaniinisisalduse üle, tuleb enne sapropteriiini annuse korrigeerimist üle vaadata, kuidas patsient väljakirjutatud ravist ja dieedist kinni peab.

Ravi tohib lõpetada ainult arsti järelevalve all. Vajalik võib olla patsiendi sagedasem jälgimine, kuna vere fenüülalaniinisisaldus võib tõusta. Vere fenüülalaniinisisalduse säilitamiseks soovitud terapeutilises vahemikus võib olla vajalik dieedi muutmine.

### Ravivastuse kindlakstegemine

On väga oluline alustada ravi nii vara kui võimalik, et vältida vere fenüülalaniinisisalduse pidevast suurenemisest tingitud neuroloogiliste häirete mittepöörduvaid kliinilisi ilminguid lastel ning kognitiivset defitsiiti ja psühhiaatrilisi häireid täiskasvanutel.

Ravivastust selle ravimi manustamisele mõõdetakse vere fenüülalaniinisisalduse languse alusel. Vere fenüülalaniinisisaldust tuleb kontrollida enne Kuvan'i manustamist ja 1 nädal pärast soovitatava algannuse kasutamist. Kui fenüülalaniinisisaldus ei ole piisavalt alanenud, võib annust igal nädalal suurendada kuni maksimaalselt 20 mg/kg-ni ööpäevas ning vere fenüülalaniinisisaldust tuleb ühe kuu jooksul igal nädalal jälgida. Sellel perioodil peavad toiduga saadavad fenüülalaniini kogused olema konstantsed.

Rahuldava ravivastuse all mõeldakse vere fenüülalaniinisisalduse  $\geq 30$ -protsendilist langust või sellise vere fenüülalaniinisisalduse saavutamist, mille määras patsiendile tema raviarst. Patsiente, kes ühekuulise testimisperioodi jooksul ravile sellisel moel ei reageeri, tuleb lugeda ravile mitte-reageerivateks, neid patsiente ei tohi Kuvan'iga ravida ja Kuvan'i manustamine tuleb lõpetada.

Kui on kindlaks tehtud, et patsient reageerib ravile selle ravimiga, võib ravivastusest lähtudes annust korrigeerida vahemikus 5 kuni 20 mg/kg/ööpäevas.

Vere fenüülalaniini- ja türosiinisisaldust soovitakse kontrollida üks või kaks nädalat pärast iga annuse korrigeerimist ja seejärel raviarsti suuniste kohaselt sageli jälgida. Kuvan'iga ravitud patsiendid peavad jätkama piiratud fenüülalaniinisisaldusega dieeti ja neid tuleb regulaarselt kliiniliselt hinnata (vere fenüülalaniini- ja türosiinisisalduse monitoorimine, dieet ja psühhomotoorne areng).



### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Kuvan'i turvalisus ja efektiivsus patsientidel vanuses üle 65 aasta ei ole tõestatud. Ravimi määramisel eakatele patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

#### *Neeru- või maksakahjustus*

Kuvan'i turvalisus ja efektiivsus neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel ei ole tõestatud. Ravimi määramisel sellistele patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

#### *Lapsed*

Annustamine on täiskasvanutel, lastel ja noorukitel ühesugune.

### Manustamisviis

Kuvan tuleb imendumise suurendamiseks manustada koos toiduga.

PKU-ga patsientidel tuleb Kuvan'i manustada ühekordse ööpäevase annusena, ning iga päev samal ajal, eelistatult hommikul.

BH4 puudulikkusega patsientidel tuleb jagada ööpäevane koguannus kaheks või kolmeks manustamiskorraks ning manustada ööpäeva jooksul.

Lahus tuleb sisse võtta 30 minuti jooksul pärast pulbri lahustumist. Kasutamata lahus tuleb manustamise järel ära visata.

#### *Patsiendid kehakaaluga üle 20 kg*

Kotikes(t)e sisu tuleb asetada 120 kuni 240 ml vette ja segada kuni lahustumiseni.

#### *Lapsed kehakaaluga kuni 20 kg (kasutada ainult ühte või rohkemat 100 mg pulbri kotikest)*

Kuvani pakend ei sisalda lastele kehakaaluga kuni 20 kg annustamiseks vajalikke mõõtevahendeid (s.t mõõtekork, mille skaalal on märgistatud 20, 40, 60 ja 80 ml; 10 ml ja 20 ml suusüstlad 1 ml jaotistega). Need vahendid tarnitakse kaasasündinud ainevahetushäiretega laste ravile spetsialiseerunud keskustesse, kus need väljastatakse patsientide hooldajatele.

Vajalik hulk 100 mg kotikesi tuleb lahustada veekoguses, mis on toodud tabelites 1...4 vastavalt määratud ööpäevasele koguannusele.

Juhul, kui määratud ööpäevasest annusest lähtuvalt tuleb manustada ainult teatud osa valmissegatud lahusest, tuleb manustatav lahusekogus tõmmata suukaudsesse annustamissüstlasse. Seejärel saab lahuse panna ravimi manustamiseks teise tassi. Väikelaste puhul saab kasutada suusüstalt. Koguste  $\leq 10$  ml manustamiseks tuleb kasutada 10 ml suusüstalt ja koguste  $> 10$  ml manustamiseks 20 ml suusüstalt.

**Tabel 1: 2 mg/kg/ööpäevas annustamistabel lastele kehakaaluga kuni 20 kg**

<b>Kehakaal (kg)</b>	<b>Koguannus (mg/ööpäevas)</b>	<b>Lahustatavate kotikeste arv (ainult 100 mg tugevus)</b>	<b>Lahuse kogus (ml)</b>	<b>Manustatava lahuse kogus (ml)*</b>
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

\*Näitab ööpäevast koguannust

Visake lahus ära, kui te seda 30 minuti jooksul ei kasuta.

**Tabel 2: 5 mg/kg/ööpäevas annustamistabel lastele kehakaaluga kuni 20 kg**

<b>Kehakaal (kg)</b>	<b>Koguannus (mg/ööpäevas)</b>	<b>Lahustatavate kotikeste arv (ainult 100 mg tugevus)</b>	<b>Lahuse kogus (ml)</b>	<b>Manustatava lahuse kogus (ml)*</b>
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

\*Näitab ööpäevast koguannust

Visake lahus ära, kui te seda 30 minuti jooksul ei kasuta.

**Tabel 3: 10 mg/kg/ööpäevas annustamistabel lastele kehakaaluga kuni 20 kg**

<b>Kehakaal (kg)</b>	<b>Koguannus (mg/ööpäevas)</b>	<b>Lahustatavate kotikeste arv (ainult 100 mg tugevus)</b>	<b>Lahuse kogus (ml)</b>	<b>Manustatava lahuse kogus (ml)*</b>
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

\*Näitab ööpäevast koguannust

Visake lahus ära, kui te seda 30 minuti jooksul ei kasuta.

**Tabel 4: 20 mg/kg/ööpäevas annustamistabel lastele kehakaaluga kuni 20 kg**

<b>Kehakaal (kg)</b>	<b>Koguannus (mg/ööpäevas)</b>	<b>Lahustatavate kotikeste arv (ainult 100 mg tugevus)</b>	<b>Lahuse kogus (ml)</b>	<b>Manustatava lahuse kogus (ml)*</b>
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

\*Näitab ööpäevast koguannust

Visake lahus ära, kui te seda 30 minuti jooksul ei kasuta.

Puhastamiseks tuleb suusüstla kolb silindrist välja tõmmata. Suusüstla mõlemad osad ning mõõtekork tuleb sooja veega puhtaks pesta ning õhu käes kuivatada. Kui suusüstal on kuiv, tuleb kolb silindrisse tagasi panna. Suusüstal ja mõõtekork tuleb järgmiseks kasutuskorraks hoiule panna.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Toidu kaudu omastamine

Kuvan'iga ravitud patsiendid peavad jätkama piiratud fenüülalaniinisaldusega dieeti ja neid tuleb regulaarselt kliiniliselt hinnata (vere fenüülalaniini- ja türosiinisalduse monitoorimine, dieet ja psühhomotoorne areng).

#### Vere madal fenüülalaniini- ja türosiinisaldus

Püsiv või korduv fenüülalaniin-türosiin-dihüdrosü-L-fenüülalaniini (DOPA) metaboolse raja düsfunktsioon võib põhjustada häireid organismi valkude ja neurotransmitterite sünteesis. Imikutel on pikaajaliselt madalat vere fenüülalaniinisaldust seostatud neuroloogiliste arenguhäiretega. Kuvan'i võtmise ajal tuleb aktiivselt piirata fenüülalaniini ja üldist valkude sisaldust dieedis, et tagada piisav kontroll vere fenüülalaniinisalduse üle ja selle tasakaal toidus.

#### Tervisehäired

Haiguste ajal on soovitatav konsulteerida arstiga, kuna vere fenüülalaniinisaldus võib suurenedada.

#### Krambid

Kuvan'i määramisel patsientidele, keda ravitakse levodopaga, tuleb olla ettevaatlik. Levodopa ja sapropterini koosmanustamisel BH4 puudulikkusega patsientidele on esinenud krampe, krampide süvenemist ning suurenenud erutuvust ja ärrituvust (vt lõik 4.5).

#### Ravi katkestamine

Ravi lõpetamisel võib tekkida nn tagasilöögi fenomen, kus vere fenüülalaniinisaldus tõuseb üle ravieelse taseme.

#### Kaaliumisisaldus

##### *Kuvan 100 mg suukaudse lahuse pulber*

See meditsiiniline toode sisaldab 0,3 mmol (või 12,6 mg) kaaliumi kotikese kohta. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

##### *Kuvan 500 mg suukaudse lahuse pulber*

See meditsiiniline toode sisaldab 1,6 mmol (või 62,7 mg) kaaliumi kotikese kohta. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuigi dihidrofolaaadi reduktaasi inhibiitorite (nt metotreksaadi, trimetoprimi) samaaegset manustamist ei ole uuritud, võivad sellised ravimid BH4 metabolismi häirida. Selliste ravimite ja Kuvan'i samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.

BH4 on lämmastikoksiidi süntetaasi kofaktor. Kuvan'i samaaegsel manustamisel kõigi ravimitega, sh lokaalselt manustatavad, mis põhjustavad veresoonte laienemist lämmastikoksiidi (NO) metabolismi või toime mõjutamise teel (sh klassikalised NO doonorid (nt glütserüültrinitraat (GTN), isosorbiiddinitraat (ISDN), naatriumnitroprussiid (SNP), molsidomiin), fosfodiesteriini tüüp 5 (PDE-5) inhibiitorid ja minoksidiil), tuleb olla ettevaatlik.

Ettevaatlik tuleb olla Kuvan'i määramisel patsientidele, kellele manustatakse samaaegselt levodopat. BH4 puudulikkusega patsientidele samaaegsel levodopa ja saproteriini manustamisel on patsientidel esinenud krampe ja krampide süvenemist ning suurenenud erutuvust ja ärrituvust.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Kuvan'i kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega sünnijärgsele arengule.

Emal ja/või embrüo/loote haigusega seotud kättesaadavad riskiandmed emade fenüülketonuuriat uurivast koostööuuringust (ingl k *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) PKU-d põdevate naiste keskmise hulga raseduse ja elussünni kohta (300 kuni 1000) näitavad, et kontrollimatud fenüülketonuuria sisaldused üle 600 µmol/l seostuvad neuroloogiliste, kardiaalsete ja kasvuanomaaliatega ning näo düsmorfismi väga suure esinemissagedusega.

Emal vere fenüülalaniinisaldust tuleb seetõttu rangelt kontrollida nii enne rasedust kui selle ajal. Kui emal vere fenüülalaniinisaldus enne rasedust ja selle ajal ei kontrollita, võib see olla kahjulik nii emale kui lootele. Selles patsientide grupis on esmavaliku raviks arsti järelevalve all teostatav toiduga saadava fenüülalaniini koguse piiramine nii enne rasedust kui raseduse ajal.

Kuvan'i kasutamist tuleks kaaluda ainult juhul, kui range dieet vere fenüülalaniinisaldust piisavalt ei alanda. Ravimi määramisel rasedatele tuleb olla ettevaatlik.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas saproteriin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Kuvan'it ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

##### Fertiilsus

Prekliinilistes uuringutes saproteriin ei avaldanud toimet isas- ja emasloomade viljakusele.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kuvan'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimed tekkisid ligikaudu 35%-l 579 patsiendist vanuses 4 aastat ja vanemad, kes said kliinilistes uuringutes Kuvan'iga saproteriinvesinikkloriidi 5...20 mg/kg/ööpäevas. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks on peavalu ja nohu.

Edasises kliinilises uuringus tekkisid kõrvaltoimed ligikaudu 30%-l 27 lapsest vanuses alla 4 aasta, kes said saproteriinivesinikkloriidi 10 või 20 mg/kg/ööpäevas. Saproteriinivesinikkloriidiga kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks on „aminohapete sisalduse langus“ (hüpfenüülalanineemia), oksendamise ja nohu.

## Kõrvaltoimete koondtabel

Kuvan'i kesksetes kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus täheldati järgmisi kõrvaltoimeid.

Esinemissageduste kirjeldamisel kasutatakse edaspidi järgmisi mõisteid.

Väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

### Immuunsüsteemi häired

Teadmata: Ülitundlikkusreaktsioonid (sh rasked allergilised reaktsioonid) ja lööve

### Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: Hüpofenüülalanineemia

### Närvisüsteemi häired

Väga sage: Peavalu

### Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumi häired

Väga sage: Rinorröa

Sage: Valu neelus ja kurgus, ninakinnisus, köha

### Seedetrakti häired

Sage: Kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia, iiveldus

Teadmata: Gastriit, ösofagiit

### Lapsed

Lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus, tüüp ja raskusaste sarnanesid põhiolemuselt täiskasvanute omaga.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Pärast saproteriinvesinikkloriidi manustamist annuses, mis ületas maksimaalse annuse 20 mg/kg/ööpäevas, on täheldatud peavalu ja pearinglust. Üleannustamise ravi peab olema suunatud sümptomite leevendamisele. QT-intervalli lühenemist (-8,32 ms) täheldati ühe supratherapeutilise annusega 100 mg/kg (5 korda maksimaalne soovitatav annus) uuringus; seda tuleb arvesse võtta patsientide puhul, kellel on varasem QT-intervalli lühenemine (nt perekondliku lühenenud QT-intervalli sündroomiga patsiendid).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX07

## Toimemehhanism

Hüperfenüülalanineemiat (HPA) diagnoositakse kui vere fenüülalaniinisalduse ebaharilikku suurenemist ning tavaliselt põhjustavad seda ensüümi fenüülalaniini hüdroksülaasi (fenüülketonuuria, PKU, korral) või 6R-tetrahydrobiopterini (6R-BH4) biosünteesi või regenereerumisega (BH4 puudulikkuse korral) seotud ensüümide autosoomsed retsessiivsed mutatsioonid geenide kodeerimisel. BH4 puudulikkus on häirete grupp, mille põhjustajateks on mutatsioonid või deletsioonid geenides, mis kodeerivad ühte viiest BH4 biosünteesi või ümbertöötlemisega seotud ensüümi. Mõlemal juhul ei ole võimalik fenüülalaniini efektiivselt aminohappeks türosiiniks transformeerida ja see viib fenüülalaniinisalduse suurenemisele vereplasmas.

Sapropteriin on loodusliku 6R-BH4 sünteetiline analoog, mis on hüdroksülaaside kofaktoriks fenüülalaniini, türosiini ja trüptofaani puhul.

BH4 vastusega PKU-ga patsientidel soovitakse Kuvan'i manustamisega suurendada defektse fenüülalaniini hüdroksülaasi aktiivsust ja seeläbi suurendada või taastada fenüülalaniini oksüdatiivset metabolismi, mis oleks küllaldane vere fenüülalaniinisalduse vähendamiseks või säilitamiseks, fenüülalaniini edasise akumulatsiooni ärahoidmiseks või vähendamiseks ja toiduga saadava fenüülalaniini suhtes tolerantsuse suurendamiseks. BH4 puudulikkusega patsientidel soovitakse Kuvan'i manustamisega asendada BH4 mitteküllaldast taset ja seeläbi taastada fenüülalaniini hüdroksülaadi aktiivsust.

## Kliiniline efektiivsus

Kuvan'i III faasi kliiniline arendusprogramm sisaldas 2 randomiseeritud ja platseebokontrolliga uuringut PKU-ga patsientidel. Nende uuringute tulemused näitavad Kuvan'i efektiivsust vere fenüülalaniinisalduse langetamisel ja toiduga saadava fenüülalaniini suhtes tolerantsuse suurendamisel.

88-l patsiendil, kelle PKU ei olnud hästi kontrollitud ja kelle veres tuvastati sõeluuringul suurenenud fenüülalaniinisaldus, vähendas sapropteriindivesinikkloriid annuses 10 mg/kg/ööpäevas vere fenüülalaniinisaldust võrreldes platseeboga märkimisväärselt. Algtasemel oli vere fenüülalaniinisaldus Kuvan'i grupis ja platseebogrupis sarnane: vere fenüülalaniinisalduse algtasemed ± keskmised standardhälbed (SD) olid vastavalt  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$  ja  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$ . Pärast 6-nädalast uuringuperioodi oli vere fenüülalaniinisalduse keskmine langus ± SD võrreldes algtasemega  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$  sapropteriiniga ravitud grupis ( $n=41$ ), võrreldes suurenemisega  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$  võrra platseebogrupis ( $n=47$ ) ( $p < 0,001$ ). 41,9% (13/31) sapropteriiniga ravitud patsientidest ja 13,2% (5/38) platseeboga ravitud patsientidest, kelle vere fenüülalaniinisaldus oli algtasemel  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ , langes vere fenüülalaniinisaldus 6-nädalase uuringuperioodi lõpuks tasemele  $< 600 \mu\text{mol/l}$  ( $p=0,012$ ).

Eraldiseisvas 10-nädalases platseebokontrolliga uuringus randomiseeriti 45 PKU-ga patsienti, kelle vere fenüülalaniinisaldust kontrolliti piiratud hulgal fenüülalaniini sisaldava stabiilse dieedi abil (vere fenüülalaniini tase uuringusse arvamisel  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ ), vahekorras 3:1 saama kas sapropteriindivesinikkloriidi annuses 20 mg/kg/ööpäevas ( $n=33$ ) või platseebot ( $n=12$ ). Pärast 3-nädalast ravi sapropteriindivesinikkloriidiga annuses 20 mg/kg/ööpäevas vähenes vere fenüülalaniinisaldus märkimisväärselt; vere fenüülalaniinisalduse keskmine langus ± SD võrreldes algtasemega oli selles grupis  $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). Pärast 3 nädalat jätkasid nii sapropteriinigrupi kui platseebogrupi patsiendid piiratud fenüülalaniinisaldusega dieeti ja toiduga manustatava fenüülalaniini kogust suurendati või vähendati, kasutades standardseid fenüülalaniini lisandeid, et säilitada plasma fenüülalaniinisaldust  $< 360 \mu\text{mol/l}$ . Tolerantsus toiduga saadava fenüülalaniini suhtes sapropteriini-grupis erines märkimisväärselt võrreldes platseebogrupiga. Toiduga saadava fenüülalaniini tolerantsuse keskmine suurenemine ± SD oli  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/ööpäevas}$  grupis, kus patsientidele manustati sapropteriindivesinikkloriidi annuses 20 mg/kg/ööpäevas, võrreldes platseebogrupiga, kus vastav näitaja oli  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/ööpäevas}$  ( $p=0,006$ ). Sapropteriini-grupis oli toiduga saadava fenüülalaniini üldine tolerantsus ± SD sapropteriindivesinikkloriidi manustamise ajal

annuses 20 mg/kg/ööpäevas  $38,4 \pm 21,6$  mg/kg/ööpäevas võrreldes  $15,7 \pm 7,2$  mg/kg/ööpäevas, mida täheldati enne ravi.

### Lapsed

Kuvan'i ohutust, efektiivsust ja populatsiooni farmakokineetikat uuriti lastel vanuses < 7 aastat kahes avatud uuringus.

Esimene uuring oli mitmekeskuseline avatud randomiseeritud, kontrollrühmaga uuring lastel vanuses kuni 4 aastat, kellel oli kinnitatud PKU diagnoos.

56 PKU-ga last vanuses kuni 4 aastat randomiseeriti suhtes 1:1 saada koos fenüülalaniini piirava dieediga Kuvan 10 mg/kg/ööpäevas (n = 27) või lihtsalt jääma 26 nädalat kestva uuringuperioodi vältel fenüülalaniini piiravale dieedile (n = 29).

Kõigi patsientide vere fenüülalaniini sisaldust plaaniti 26-nädalase uuringuperioodi jooksul säilitada toidu monitoorimisega vahemikus 120...360  $\mu\text{mol/l}$  (määratletuna kui  $\geq 120$  kuni  $< 360$   $\mu\text{mol/l}$ ). Juhul kui ligikaudu 4 nädala möödumisel ei olnud patsiendi fenüülalaniini taluvusvõime võrreldes uuringueelsete näitajatega > 20% tõusnud, suurendati Kuvan'i annust korraga annuseni 20 mg/kg/ööpäevas.

Selle uuringu tulemused näitasid, et igapäevane Kuvan'i manustamine annuses 10 või 20 mg/kg/ööpäevas koos fenüülalaniini piirava dieediga andis statistiliselt oluliselt paremaid tulemusi toiduga saadava fenüülalaniini taluvusvõime suurenemises kui ainuüksi fenüülalaniini piirav dieet; kusjuures fenüülalaniini sisaldus jäi sel ajal samuti sihtvahemikku ( $\geq 120$  kuni  $< 360$   $\mu\text{mol/l}$ ). Kohandatud keskmine toiduga saadava fenüülalaniini taluvus Kuvan'i koos fenüülalaniini piirava dieediga kasutanud rühmas oli 80,6 mg/kg/ööpäevas, mis oli statistiliselt märkimisväärselt suurem ( $p < 0,001$ ) kui kohandatud keskmine toiduga saadava fenüülalaniini taluvus ainult fenüülalaniini piirava dieedi rühmas (50,1 mg/kg/ööpäevas). Kliinilise uuringu jätkuperioodil jäi Kuvan'i koos fenüülalaniini piirava dieediga kasutanud patsientidel toiduga saadava fenüülalaniini taluvus samaks, ravist saadav kasu püsis 3,5 aasta jooksul.

Teine uuring oli mitmekeskuseline, kontrollrühmata avatud uuring Kuvan 20 mg/kg ööpäevas ohutuse ja neurokognitiivsele funktsioonile avalduva toime hindamiseks selle kasutamisel koos fenüülalaniini piirava dieediga fenüülketonuuriaga lastel, kes olid uuringusse kaasamisel alla 7 aasta vanused. Uuringu 1. osas (4 nädalat) hinnati patsientide ravivastust Kuvan'ile; uuringu 2. osas (kuni 7 aastat kestnud järelkontroll) hinnati neurokognitiivset funktsiooni vanusele vastavate mõõtmisvahenditega ja jälgiti pikaajalist ohutust patsientidel, kellel tekkis Kuvan'ile ravivastus. Olemasoleva halvenenud neurokognitiivse funktsiooniga (IQ < 80) patsiendid jäeti uuringust välja. 1. ossa kaasati 93 patsienti ja 2. ossa 65 patsienti, kellest 49 (75%) patsienti osales uuringus lõpuni, neist 27 (42%) patsiendi kohta saadi 7. aastal koguskaala IQ (FSIQ) andmed.

Kõigil vanuserühmadel püsis kõigis ajapunktides dieedi piiramise keskmine indeks 133  $\mu\text{mol/l}$  kuni 375  $\mu\text{mol/l}$  vere fenüülalaniini sisalduse järgi. Ravieelne keskmine Bayley-III skoor (102, SD = 9,1, n = 27), WPPSI-III skoor (101, SD = 11, n = 34) ja WISC-IV skoor (113, SD = 9,8, n = 4) olid normi piiresse jääva populatsiooni keskmises vahemikus.

62 patsiendil, kellele tehti vähemalt kaks FSIQ hindamist, oli keskmiselt 2-aastase perioodi jooksul toimunud keskmise muutuse 95% usaldusvahemiku alampiir -1,6 punkti kliiniliselt eeldatava varieerumisega  $\pm 5$  punkti. Kuvan'i pikaajalisel kasutamisel keskmiselt 6,5 aasta jooksul uuringusse kaasamisel alla 7 aasta vanustel lastel täiendavaid kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Piiratud hulk uuringuid on läbi viidud BH4 puudulikkusega alla 4-aastastel lastel, kasutades sama toimeaine (sapropterini) teist ravimvormi või registreerimata BH4 ravimit.



## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Saproteriin imendub pärast lahustuva tableti suukaudset manustamist ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) saavutatakse tühja kõhu korral 3 kuni 4 tunni jooksul. Toit mõjutab saproteriini imendumise kiirust ja ulatust. Saproteriini imendumine on parem pärast kõrge rasva- ja kalorisaldusega toidukorda võrreldes tühja kõhuga ning selle tulemusel saavutatakse keskmiselt 40...85% kõrgem maksimaalne plasmakontsentratsioon 4 kuni 5 tunni jooksul pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus või biosaadavus inimestel pärast suukaudset manustamist ei ole teada.

### Jaotumine

Mittekliinilistes uuringutes hinnati biopteriini üldisi ja vähenenud kontsentratsioone ning selle alusel võis väita, et saproteriin jaotus peamiselt neerudesse, neerupealistesse ja maksa. Pärast radioaktiivse märgisega saproteriini intravenooset manustamist rottidele leiti, et radioaktiivne ühend jaotus ka loodetesse. Pärast ravimi intravenooset manustamist näidati rottidel biopteriini eritumist rinnapiima. Pärast saproteriindivesinikkloriidi suukaudset manustamist rottidele annuses 10 mg/kg biopteriini üldise kontsentratsiooni suurenemist loodetes ega rinnapiimas ei täheldatud.

### Biotransformatsioon

Saproteriindivesinikkloriid metaboliseeritakse peamiselt maksas dihidrobiopteriiniks ja biopteriiniks. Kuna saproteriindivesinikkloriid on loodusliku 6R-BH4 sünteetiline analoog, on mõistlik eeldada, et see allub samasugusele metabolismile, sh 6R-BH4 regeneratsioonile.

### Eritumine

Rottidel eritus saproteriindivesinikkloriid pärast intravenooset manustamist peamiselt uriiniga. Pärast suukaudset manustamist eritub see peamiselt roojaga ja väike kogus eritub ka uriiniga.

### Populatsiooni farmakokineetika

Saproteriiniga läbiviidud populatsiooni farmakokineetika analüüs, kus osalesid patsiendid vanuses sünnist kuni 49. aastani, näitas, et ainuke märkimisväärselt kliirensit või jaotusruumala mõjutav ühisnäitaja on kehakaal.

### Ravimite koostoimed

#### *In vitro* uuringud

Saproteriin ei inhibeerinud *in vitro* CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4/5 ega indutseerinud CYP1A2, 2B6 või 3A4/5.

*In vitro* uuringu kohaselt võib terapeutilistes annustes saproteriindivesinikkloriid p-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsuse valku (BCRP) sooles pärssida. BCRP pärssimiseks on sooles vaja kõrgemat Kuvani kontsentratsiooni kui P-gp pärssimiseks, kuna sooles on pärssimisvõime BCRP puhul ( $IC_{50}=267 \mu M$ ) väiksem kui P-gp puhul ( $IC_{50}=158 \mu M$ ).

#### *In vivo* uuringud

Tervete uuringus osalejate puhul ei avaldanud Kuvani ühekordse maksimaalse terapeutilise annuse 20 mg/kg manustamine mõju samaaegselt manustatud digoksiini (P-gp substraat) ühekordse annuse farmakokineetikale. *In vitro* ja *in vivo* uuringute tulemused näitavad, et tõenäoliselt ei suurenda Kuvani koosmanustamine BCRP substraadiks olevate ravimite süsteemset kokkupuudet.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse (KNS-i, hingamis- ja kardiovaskulaarsüsteemi ning kuse-suguelundkonna) ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Pärast saproteriindivesinikkloriidi korduvat suukaudset manustamist maksimaalsetes inimestele soovitatavates või veidi suuremates annustes täheldati rottidel neerude morfoloogia mikroskoopilise muutuste (kogumistorukeste basofiilia) esinemissageduse suurenemist.

Leiti, et saproteriin on bakterirakkudes kergelt mutageenne ning hiina hamstri kopsu ja munasarja rakkudes täheldati kromosoomide struktuurilise aberratsiooni suurenemist. Samas ei ole saproteriin genotoksilist toimet näidanud *in vitro* testides inimese lümfotsüütidel ning samuti *in vivo* hiire mikrotoomade testis.

Hiirtel teostatud suukaudses kartsinogeensuse uuringus ei täheldatud tumorigeenet aktiivsust, kui ravimit manustati annuses kuni 250 mg/kg/ööpäevas (12,5- kuni 50-kordsed inimeste ravim kasutatavad annused).

Oksendamist täheldati nii farmakoloogilise ohutuse kui kroonilise toksilisuse uuringutes. Oksendamist seostati saproteriini sisaldava lahuse pH-ga.

Rottidel ja küülikutel ei leitud kindlaid tõendeid teratogeense aktiivsuse kohta annustes, mis ületasid soovitatavat inimestel kasutatavat kehapiindalal põhinevat annust ligikaudu 3 ja 10 korda.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)  
Kaaliumtsitraat (E332)  
Sukraloos (E955)  
Askorbiinhape (E300)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüetüleenereftalaadist kilest, alumiiniumist, polüetüleenlaminaadist kotike, mis on neljast küljest kuumtihendatud. Kotikese nurgas on rebimissälg, et hõlbustada kotikese avamist.

Igas karbis on 30 kotikest.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### Käsitlemine

Kuvan'i pulbri lahustamisel vees suukaudse lahuse saamiseks on lahusel selge ja värvitu kuni kollane toon. Kasutusjuhiste kohta vt lõik 4.2.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. detsember 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 2. detsember 2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

KK/AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Iirimaa

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP JA PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kuvan 100 mg lahustuvad tabletid  
Saproteriindivesinikkloriid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks lahustuv tablett sisaldab 100 mg saproteriindivesinikkloriidi (vastab 77 mg saproteriinile).

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 lahustuvat tabletti  
120 lahustuvat tabletti  
240 lahustuvat tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne, pärast lahustamist.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Iga Kuvan'i pudel sisaldab väikest plastikutubi kuivatusainega (silikageel). Ärge võtke sisse tuubi või selle sisu.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kuvan

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kuvan 100 mg suukaudse lahuse pulber  
Kuvan 500 mg suukaudse lahuse pulber  
Saproteriindivesinikkloriid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 100 mg saproteriindivesinikkloriidi (vastab 77 mg saproteriinile).  
Üks kotike sisaldab 500 mg saproteriindivesinikkloriidi (vastab 384 mg saproteriinile).

### 3. ABIAINED

See ravim sisaldab kaaliumtsitraati (E332). Täiendava teabe saamiseks vt pakendi infolehte.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kotikest

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne kasutamist lahustada. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudseks kasutamiseks

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ühekordseks kasutamiseks mõeldud kotikesed.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kuvan 100 mg  
Kuvan 500 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESTEL KONTAKTPAKENDITEL**  
**KOTIKE 100 mg**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Kuvan 100 mg suukaudse lahuse pulber  
Saproteriindivesinikkloriid

**2. MANUSTAMISVIIS**

Suulkaudseks kasutamiseks

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESTEL KONTAKTPAKENDITEL**

**KOTIKE 500 mg**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Kuvan 500 mg suukaudse lahuse pulber  
Saproteriindivesinikkloriid

**2. MANUSTAMISVIIS**

Suukaudseks kasutamiseks  
Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Kuvan 100 mg lahustuvad tabletid** Saproteriindivesinikkloriid

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Kuvan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kuvan'i võtmist
3. Kuidas Kuvan'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kuvan'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Kuvan ja milleks seda kasutatakse**

Kuvan sisaldab toimeainet saproteriini, mis on kehaomase aine tetrahüdrobiopteriini (BH4) sünteetiline koopia. Organism vajab BH4, et kasutada aminohapet fenüülalaniini selleks, et ehitada teist aminohapet, mida nimetatakse türosiiniks.

Kuvan'it kasutatakse hüperfenüülalanineemia (HPA) või fenüülketonuuria (PKU) raviks kõigi vanuserühmade patsientidel. HPA ja PKU on tingitud fenüülalaniini tavatult suurest sisaldusest veres, mis võib olla kahjulik. Kuvan vähendab seda sisaldust mõnedel patsientidel, kes reageerivad BH4-le, ja võimaldab suurendada dieediga saadava fenüülalaniini kogust.

Seda ravimit kasutatakse ka kõigi vanuserühmade patsientidel päriliku haiguse BH4 puudulikkuse raviks, mille korral organism ei suuta toota piisavalt BH4. BH4 väga madala sisalduse tõttu ei kasutata fenüülalaniini korralikult ja selle sisaldus tõuseb, põhjustades kahjulikke toimeid. Asendades BH4, mida organism ise ei saa toota, vähendab Kuvan fenüülalaniini kahjulikku liiga veres ja suurendab taluvust toiduga saadava fenüülalaniini suhtes.

#### **2. Mida on vaja teada enne Kuvan'i võtmist**

##### **Ärge võtke Kuvan'it**

kui olete saproteriini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Kuvan'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, seda eriti juhul,

- kui te olete 65-aastane või vanem;
- kui teil on probleemid neerude või maksaga;
- kui te olete haige. Soovitav on haiguse ajal pidada nõu arstiga, kuna vere fenüülalaniinisisaldus võib tõusta;
- kui teil on eelsoodumus krampide tekkeks.

Kui teid ravitakse Kuvan'iga, kontrollib arst teie verd, et kindlaks teha, kui palju fenüülalaniini ja türosiini see sisaldab ja võib vajadusel otsustada Kuvan'i annust või dieeti korrigeerida.

Te peate arsti poolt soovitatud dieedist kinni pidama. Ärge tehke oma dieedis muutusi ilma arstiga eelnevalt nõu pidamata. Isegi kui võtate Kuvanit, võivad teil tekkida rasked neuroloogilised häired, kui teie vere fenüülalaniini sisaldus ei ole hästi kontrolli all. Teie arst peab Kuvan'iga ravi ajal jätkama teie vere fenüülalaniini sisalduse sagedat jälgimist **veendumaks, et teie vere fenüülalaniini sisaldus ei ole liiga kõrge ega liiga madal.**

### **Muud ravimid ja Kuvan**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Kindlasti tuleb arstile teatada, kui kasutate:

- levodopat (kasutatakse Parkinsoni tõve ravis);
- kasvaja raviks kasutatavaid ravimeid (nt metotreksaat);
- bakteriaasete nakkuste raviks kasutatavaid ravimeid (nt trimetoprim);
- ravimeid, mis põhjustavad veresoonte laienemist (nt glütserüültrinitraat (GTN), isosorbiiddinitraat (ISDN), naatriumnitroprussiid (SNP), molsidomiin, minoksidiil).

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui olete rase, ütleb teie arst teile, kuidas fenüülalaniinisaldust piisavalt kontrollida. Kui fenüülalaniinisaldust enne rasestumist või rasestumisel rangelt ei kontrollita, võib see olla kahjulik teile või teie lapsele. Teie arst jälgib fenüülalaniinisalduse piiramist nii enne rasedust kui selle ajal.

Kui range dieet ei alanda piisavalt vere fenüülalaniinisaldust, kaalutleb teie arst, kas peate seda ravimit võtma.

Rinnaga toitmise ajal ei tohi te seda ravimit võtta.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Eeldatavalt Kuvan ei mõjuta autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimet.

### **Oluline teave mõningate Kuvan'i koostisainete suhtes**

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

## **3. Kuidas Kuvan'it võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### **Annustamine PKU korral**

PKU'ga patsientidel on Kuvan'i soovitatav algannus 10 mg/kg kehakaalu kohta. Võtke Kuvan sisse ühekordse ööpäevase annusena, imendumise parandamiseks koos toiduga, iga päev samal kellaajal ning eelistatult hommikul. Teie arst võib sõltuvalt teie seisundist teie annust korrigeerida, tavaliselt vahemikus 5...20 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

### **Annustamine BH4 puudulikkuse korral**

BH4 puudulikkusega patsientidel on Kuvan'i soovitatav algannus 2 kuni 5 mg/kg kehakaalu kohta. Võtke Kuvan'i imendumise parandamiseks koos toiduga. Jagage ööpäevane koguannus kaheks või kolmeks annuseks, mida võtate päeva jooksul. Teie arst võib sõltuvalt teie seisundist teie annust suurendada kuni annuseni 20 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.



### Allolev tabel on näide, kuidas arvutada sobivat annust

Kehakaal (kg)	100 mg tablettide arv (annus 10 mg/kg)	100 mg tablettide arv (annus 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

#### Manustamisviis

PKU-patsientidel tuleb võtta ööpäevane koguanus üks kord päevas, iga päev samal kellaajal, eelistatult hommikuti.

BH4 puudulikkusega patsientidel on ööpäevane koguanus jaotatud kaheks või kolmeks annuseks, mida võtta päeva jooksul.

#### Kasutamine kõigil patsientidel

Asetage määratud arv tablette veega täidetud klaasi või tassi, järgides alltoodud täpseid juhiseid, ning segage kuni lahustumiseni.

Tablettide lahustumine võib võtta mõne minuti. Lahustumise kiirendamiseks võite tabletid purustada. Lahuses võivad näha olla väikesed osakesed, kuid need ei mõjuta ravimi efektiivsust. Jooge Kuvan'i valmislahus koos toiduga 15...20 minuti jooksul selle valmissegamisest.

Ärge võtke sisse pudelis leiduvat kuivatusainega kapslit.

#### *Kasutamine patsientidel kehakaaluga üle 20 kg*

Asetage tabletid veega täidetud tassi või klaasi (120 kuni 240 ml) ja segage kuni lahustumiseni.

#### *Kasutamine lastel kehakaaluga kuni 20 kg*

Annus põhineb kehakaalul. See muutub lapse kasvades. Teie arst annab teile teada:

- üheks annuseks vajaliku Kuvan'i tablettide arvu;
- ühe annuse Kuvan'i valmissegamiseks vajaliku veekoguse;
- kui palju lahust te peate oma lapsele andma, et ta saaks talle määratud annuse.

Teie laps peab jooma lahuse söögi ajal.

Andke oma lapsele määratud kogus lahust 15...20 minuti jooksul selle valmissegamisest. Kui teil ei õnnestu 15...20 minuti jooksul tablettide lahustumisest lapsele annust manustada, peate valmistama uue lahuse, kuna kasutamata lahust ei tohi kasutada pärast 20 minuti möödumist.

#### *Mida vajate lapsele Kuvan'i annuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks*

- Üheks annuseks vajalik arv Kuvan'i tablette
- Mõõtetops, mille skaalal on märgistatud 20, 40, 60 ja 80 ml
- Klaas või tass
- Väike lusikas või puhas söögiriist segamiseks
- Suusüstal (mille mõõteskaala vahemikud on 1 ml) (koguste ≤ 10 ml manustamiseks 10 ml süstal ja koguste > 10 ml manustamiseks 20 ml süstal)

Juhul kui teil neid tarvikuid ei ole, küsige oma arstilt mõõtetops tablettide lahustamiseks ning 10 ml või 20 ml suusüstal.

#### *Annuse valmistamise ja sissevõtmise etapid:*

- Asetage määratud arv tablette mõõtetopsi. Valage vajalik kogus vett mõõtetopsi, vastavalt arsti antud juhiste (nt arst käskis 1 Kuvan'i tableti lahustamiseks kasutada 20 ml vett). Veenduge, et teie arsti ettekirjutatud veekogus vastab topsis olevale veekogusele. Segage väikese lusika või puhta söögiriistaga kuni tablettide lahustumiseni.
- Juhul kui teie arst palus teil manustada ainult osa lahusest, asetage suusüstla ots mõõtetopsi. Tõmmake aeglaselt kolvist ning täitke süstal arsti juhiste kohaselt.
- Viige lahus manustamiseks kasutatavasse klaasi või tassi, vajutades selleks aeglaselt kolvile, kuni kogu suusüstlas olev lahus on üle viidud [nt kui arst käskis lahustada kaks Kuvan'i tabletti 40 ml vees ning manustada lapsele 30 ml, peate 30 ml lahuse süstlasse tõmbamiseks kasutama 20 ml suusüstalt kaks korda (nt 20 ml + 10 ml) ning viima lahuse üle manustamiseks kasutatavasse klaasi või tassi]. Kasutage koguste  $\leq 10$  ml manustamiseks 10 ml suusüstalt või koguste  $> 10$  ml manustamiseks 20 ml suusüstalt.
- Kui teie laps on klaasist või tassist joomiseks liiga väike, võite lahuse manustamiseks kasutada suusüstalt. Tõmmake määratud kogus lahust ravimitassist süstlasse ning asetage suusüstla ots beebi suhu. Suunake suusüstal põse poole. Vajutage aeglaselt kolvile ning manustage väikeste koguste kaupa, kuni kogu suusüstlas olev lahus on manustatud.
- Visake ülejäänud lahus ära. Võtke kolb suusüstla silindrist välja. Peske suusüstla mõlemad osad ning mõõtetops sooja veega puhtaks ning kuivatage õhu käes. Kui suusüstal on kuiv, pange kolb silindrisse tagasi. Pange suusüstal ja mõõtetops järgmiseks kasutuskorraks hoiule.

#### **Kui te võtate Kuvan'it rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate Kuvan'it rohkem, kui teile on määratud, võivad teil tekkida kõrvaltoimed, sh peavalu ja pearinglus. Kui te võtate Kuvan'it rohkem, kui teile on määratud, pöörduge otsekohe oma arsti või apteekri poole.

#### **Kui te unustate Kuvan'it võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.

#### **Kui te lõpetate Kuvan'i võtmise**

Ärge lõpetage ravi ilma oma arstiga eelnevalt konsulteerimata, kuna teie vere fenüülalaniinisaldus võib suurened.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatatud on mõnedest allergiliste reaktsioonide (nagu nahalööve ja tõsised reaktsioonid) juhtudest. Nende esinemissagedus ei ole teada (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kui teil on punased sügelevad kublad (nõgestõbi), vesine nohu, kiire või ebahütlane pulss, keele või kurgu turse, aevastamine, vilistav hingamine, tõsised hingamisraskused või pearinglus, võib teil olla ravimi suhtes raske allergiline reaktsioon. Kui märkate neid sümptomeid, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)  
Peavalu ja vesine nohu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)  
Kurguvalu, ninaturse või -kinnisus, köha, kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, liiga väike fenüülalaniinisaldus vereanalüüsis, seedehäire ja iiveldus (vt lõik 2: „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Teadmata kõrvaltoimed (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)  
Gastriit (mao limaskesta põletik), ösofagiit (söögitoru limaskesta põletik).

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Kuvan'it säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Kuvan sisaldab**

- Toimeaine on saproteriindivesinikkloriid. Üks tablett sisaldab 100 mg saproteriindivesinikkloriidi (vastab 77 mg saproteriinile).
- Teised koostisosad on mannitool (E421), kaltsiumvesinikfosfaat (veevaba), krospovidoon tüüp A, askorbiinhape (E300), naatriumstearüülfumaraat ja riboflaviin (E101).

### **Kuidas Kuvan välja näeb ja pakendi sisu**

Kuvan 100 mg lahustuvad tabletid on valkjad kuni helekollased tabletid, mille ühele küljele on märgitud „177“.

Ravim on saadaval lapsekindla korgiga pudelites, mis sisaldavad 30, 120 või 240 tabletti. Igas pudelis on väike plastikuub kuivatusainega (silikageel).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Iirimaa

**Tootja**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Iirimaa

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Kuvan 100 mg suukaudse lahuse pulber

Saproteriindivesinikkloriid  
(Saproterini dihydrochloridum)

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kuvan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kuvan'i võtmist
3. Kuidas Kuvan'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kuvan'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Kuvan ja milleks seda kasutatakse

Kuvan sisaldab toimeainet saproteriini, mis on kehaomase aine tetrahüdriopteriini (BH4) sünteetiline koopia. Organism vajab BH4, et kasutada aminohapet fenüülalaniini selleks, et ehitada teist aminohapet, mida nimetatakse türosiiniks.

Kuvan'it kasutatakse hüperfenüülalanineemia (HPA) või fenüülketonuuria (PKU) raviks kõigi vanuserühmade patsientidel. HPA ja PKU on tingitud fenüülalaniini tavatult suurest sisaldusest veres, mis võib olla kahjulik. Kuvan vähendab seda sisaldust mõnedel patsientidel, kes reageerivad BH4-le, ja võimaldab suurendada dieediga saadava fenüülalaniini kogust.

Seda ravimit kasutatakse ka kõigi vanuserühmade patsientidel päriliku haiguse BH4 puudulikkuse raviks, mille korral organism ei suuta toota piisavalt BH4. BH4 väga madala sisalduse tõttu ei kasutata fenüülalaniini korralikult ja selle sisaldus tõuseb, põhjustades kahjulikke toimeid. Asendades BH4, mida organism ise ei saa toota, vähendab Kuvan fenüülalaniini kahjulikku liiga veres ja suurendab taluvust toiduga saadava fenüülalaniini suhtes.

#### 2. Mida on vaja teada enne Kuvan'i võtmist

##### Ärge võtke Kuvan'it

- kui olete saproteriini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kuvan'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, seda eriti juhul,

- kui te olete 65-aastane või vanem;
- kui teil on probleemid neerude või maksaga;
- kui te olete haige. Soovitav on haiguse ajal pidada nõu arstiga, kuna vere fenüülalaniinisaldus võib tõusta;
- kui teil on eelsoodumus krampide tekkeks.

Kui teid ravitakse Kuvan'iga, kontrollib arst teie verd, et kindlaks teha, kui palju fenüülalaniini ja türosiini see sisaldab ja võib vajadusel otsustada Kuvan'i annust või dieeti korrigeerida.

Te peate arsti poolt soovitatud dieedist kinni pidama. Ärge tehke oma dieedis muutusi ilma arstiga eelnevalt nõu pidamata. Isegi kui võtate Kuvanit, võivad teil tekkida rasked neuroloogilised häired, kui teie vere fenüülalaniini sisaldus ei ole hästi kontrolli all. Teie arst peab Kuvan'iga ravi ajal jätkama teie vere fenüülalaniini sisalduse sagedat jälgimist **veendumaks, et teie vere fenüülalaniini sisaldus ei ole liiga kõrge ega liiga madal.**

### **Muud ravimid ja Kuvan**

Teatage oma arsti või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Kindlasti tuleb arstile teatada, kui kasutate:

- levodopat (kasutatakse Parkinsoni tõve ravis);
- kasvaja raviks kasutatavaid ravimeid (nt metotreksaat);
- bakteriaasete nakkuste raviks kasutatavaid ravimeid (nt trimetoprim);
- ravimeid, mis põhjustavad veresoonte laienemist (nt glütserüültrinitraat (GTN), isosorbiiddinitraat (ISDN), naatriumnitroprussiid (SNP), molsidomiin, minoksidiil).

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui olete rase, ütleb teie arst teile, kuidas fenüülalaniinisaldust piisavalt kontrollida. Kui fenüülalaniinisaldust enne rasestumist või rasestumisel rangelt ei kontrollita, võib see olla kahjulik teile või teie lapsele. Teie arst jälgib fenüülalaniinisalduse piiramist nii enne rasedust kui selle ajal.

Kui range dieet ei alanda piisavalt vere fenüülalaniinisaldust, kaalutleb teie arst, kas peate seda ravimit võtma.

Rinnaga toitmise ajal ei tohi te seda ravimit võtta.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Eeldatavalt Kuvan ei mõjuta autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimet.

### **Kuvan sisaldab kaaliumtsitraati (E332)**

See ravim sisaldab 0,3 mmol (või 12,6 mg) kaaliumi kotikese kohta. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

## **3. Kuidas Kuvan'it võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### **Annustamine PKU korral**

PKU'ga patsientidel on Kuvan'i soovitatav algannus 10 mg/kg kehakaalu kohta. Võtke Kuvan sisse ühekordse ööpäevase annusena, imendumise parandamiseks koos toiduga, iga päev samal kellaajal ning eelistatult hommikul. Teie arst võib sõltuvalt teie seisundist teie annust korrigeerida, tavaliselt vahemikus 5...20 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

### **Annustamine BH4 puudulikkuse korral**

BH4 puudulikkusega patsientidel on Kuvan'i soovitatav algannus 2 kuni 5 mg/kg kehakaalu kohta. Võtke Kuvan'i imendumise parandamiseks koos toiduga. Jagage ööpäevane koguanus kaheks või kolmeks annuseks, mida võtate päeva jooksul. Teie arst võib sõltuvalt teie seisundist teie annust suurendada kuni annuseni 20 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

## Allolev tabel on näide, kuidas arvutada sobivat annust

Kehakaal (kg)	Kotikeste 100 mg arv (annus 10 mg/kg)	Kotikeste 100 mg arv (annus 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8

### Manustamisviis

PKU-patsientidel tuleb võtta ööpäevane koguannus üks kord päevas, iga päev samal kellaajal, eelistatult hommikuti.

BH4 puudulikkusega patsientidel on ööpäevane koguannus jaotatud kaheks või kolmeks annuseks, mida võtta päeva jooksul.

### Kasutamine patsientidel kehakaaluga üle 20 kg

Veenduge, et olete teadlik, millise Kuvan'i pulbri annuse teie arst teile välja kirjutas. Suuremate annuste jaoks võib teie arst määrata suukaudse lahuse jaoks ka pulbri Kuvan 500 mg. Veenduge, et teate kas peate kasutama oma annuse valmistamiseks Kuvani 100 mg kotikesi või mõlemat. Avage kotikesed alles siis, kui olete valmis neid kasutama.

### *Kotikeste ettevalmistamine*

- Avage Kuvan'i suukaudse lahuse pulbri kotike(sed) voltimise ja rebimise teel või siis lõigates kotikese ülemises paremas nurgas olevat punktiirjoont mööda.
- Tühjendage kotikes(t)e sisu 120 ml kuni 240 ml vee sisse. Pärast Kuvan'i pulbri lahustumist vees peab lahus olema selge ja värvitu kuni kollane.

### *Ravimi võtmine*

- Jooge lahus ära 30 minuti jooksul.

### Kasutamine lastel kehakaaluga kuni 20 kg

Kuvan'i ettevalmistamiseks lastele kehakaaluga kuni 20 kg, tuleb kasutada ainult 100 mg kotikesi.

Annus põhineb kehakaalul. See muutub lapse kasvades. Teie arst annab teile teada:

- üheks annuseks vajalike Kuvan'i 100 mg kotikeste arvu;
- ühe annuse Kuvan'i valmissegamiseks vajaliku veekoguse;
- kui palju lahust te peate oma lapsele andma, et ta saaks talle määratud annuse.

Teie laps peab jooma lahuse söögi ajal.

Andke oma lapsele määratud kogus lahust 30 minuti jooksul selle valmissegamisest. Kui teil ei õnnestu 30 minuti jooksul pulbri lahustumisest lapsele annust manustada, peate valmistama uue lahuse, kuna kasutamata lahust ei tohi kasutada pärast 30 minuti möödumist.

### *Mida vajate lapsele Kuvan'i annuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks*

- Üheks annuseks vajalik arv Kuvan'i 100 mg kotikesi
- Mõõtetops, mille skaalal on märgistatud 20, 40, 60 ja 80 ml
- Klaas või tass
- Väike lusikas või puhas söögiriist segamiseks
- Suusüstal (mille mõõteskaala vahemikud on 1 ml) (koguste  $\leq 10$  ml manustamiseks 10 ml süstal ja koguste  $> 10$  ml manustamiseks 20 ml süstal)

Juhul kui teil neid tarvikuid ei ole, küsige oma arstilt pulbri lahustamiseks mõõtetops ning 10 ml või 20 ml suusüstal.

#### *Annuse valmistamise ja sissevõtmise etapid:*

- Asetage määratud arv Kuvan'i 100 mg kotikesi mõõtetopsi. Valage vajalik kogus vett mõõtetopsi, vastavalt arsti antud juhiste (nt arst käskis 1 Kuvan'i kotikese lahustamiseks kasutada 20 ml vett). Veenduge, et teie arsti ettekirjutatud veekogus vastab topsis olevale veekogusele. Segage väikese lusika või puhta söögiriistaga kuni pulbri lahustumiseni. Pärast pulbri vees lahustumist peab lahus olema selge ja värvitu kuni kollane.
- Juhul kui teie arst palus teil manustada ainult osa lahusest, asetage suusüstla ots mõõtetops. Tõmmake aeglaselt kolvist ning täitke süstal arsti juhiste kohaselt.
- Viige lahus manustamiseks kasutatavasse klaasi või tassi, vajutades selleks aeglaselt kolvile, kuni kogu suusüstlas olev lahus on üle viidud [nt kui arst käskis lahustada kaks Kuvan'i 100 mg kotikest 40 ml vees ning manustada lapsele 30 ml, peate 30 ml lahuse süstlasse tõmbamiseks kasutama 20 ml suusüstalt kaks korda (nt 20 ml + 10 ml) ning viima lahuse üle manustamiseks kasutatavasse klaasi või tassi]. Kasutage koguste  $\leq 10$  ml manustamiseks 10 ml suusüstalt või koguste  $> 10$  ml manustamiseks 20 ml suusüstalt.
- Kui teie laps on klaasist või tassist joomiseks liiga väike, võite lahuse manustamiseks kasutada suusüstalt. Tõmmake määratud kogus lahust mõõtetopsist süstlasse ning asetage suusüstla ots beebi suhu. Suunake suusüstal põse poole. Vajutage aeglaselt kolvile ning manustage väikeste koguste kaupa, kuni kogu suusüstlas olev lahus on manustatud.
- Visake ülejäänud lahus ära. Võtke kolb suusüstla silindrist välja. Peske annustamissüstla mõlemad osad ning mõõtetops sooja veega puhtaks ning kuivatage õhu käes. Kui suusüstal on kuiv, pange kolb silindrisse tagasi. Pange suusüstal ja mõõtetops järgmiseks kasutuskorraks hoiule.

#### **Kui te võtate Kuvan'it rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate Kuvan'it rohkem, kui teile on määratud, võivad teil tekkida kõrvaltoimed, sh peavalu ja pearinglus. Kui te võtate Kuvan'it rohkem, kui teile on määratud, pöörduge otsekohe oma arsti või apteekri poole.

#### **Kui te unustate Kuvan'it võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.

#### **Kui te lõpetate Kuvan'i võtmise**

Ärge lõpetage ravi ilma oma arstiga eelnevalt konsulteerimata, kuna teie vere fenüülalaniinisaldus võib suurenedada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatud on mõnedest allergiliste reaktsioonide (nagu nahalööve ja tõsised reaktsioonid) juhtudest. Nende esinemissagedus ei ole teada (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kui teil on punased sügelevad kublad (nõgestõbi), vesine nohu, kiire või ebaühtlane pulss, keele või kurgu turse, aevastamine, vilistav hingamine, tõsised hingamisraskused või pearinglus, võib teil olla ravimi suhtes raske allergiline reaktsioon. Kui märkate neid sümptomeid, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

Peavalu ja vesine nohu.



Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)  
Kurguvalu, ninaturse või -kinnisus, kõha, kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, liiga väike fenüülalaniinisaldus vereanalüüsis, seedehäire ja iiveldus (vt lõik 2: „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Teadmata kõrvaltoimed (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)  
Gastriit (mao limaskesta põletik), ösofagiit (söögitoru limaskesta põletik).

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Kuvan'it säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kotikesel ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Kuvan sisaldab**

- Toimeaine on saproteriindivesinikkloriid. Üks kotike sisaldab 100 mg saproteriindivesinikkloriidi (vastab 77 mg saproteriinile).
- Teised koostisosad on mannitool (E421), kaaliumtsitraat (E332), sukraloos (E955), askorbiinhape (E300).

### **Kuidas Kuvan välja näeb ja pakendi sisu**

Suukaudse lahuse pulber on selge ja valkjas kuni helekollane pulber. Pulber on pakitud üksikannustena kotikestesse, mis sisaldavad 100 mg saproteriindivesinikkloriidi.

Iga karp sisaldab 30 kotikest.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Iirimaa

**Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Kuvan 500 mg suukaudse lahuse pulber**

Saproteriindivesinikkloriid  
(Saproterini dihydrochloridum)

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Kuvan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kuvan'i võtmist
3. Kuidas Kuvan'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kuvan'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Kuvan ja milleks seda kasutatakse**

Kuvan sisaldab toimeainet saproteriini, mis on kehaomase aine tetrahüdriopteriini (BH4) sünteetiline koopia. Organism vajab BH4, et kasutada aminohapet fenüülalaniini selleks, et ehitada teist aminohapet, mida nimetatakse türosiiniks.

Kuvan'i kasutatakse hüperfenüülalanineemia (HPA) või fenüülketonuuria (PKU) raviks kõigi vanuserühmade patsientidel. HPA ja PKU on tingitud fenüülalaniini tavatult suurest sisaldusest veres, mis võib olla kahjulik. Kuvan vähendab seda sisaldust mõnedel patsientidel, kes reageerivad BH4-le, ja võimaldab suurendada dieediga saadava fenüülalaniini kogust.

Seda ravimit kasutatakse ka kõigi vanuserühmade patsientidel päriliku haiguse BH4 puudulikkuse raviks, mille korral organism ei suuta toota piisavalt BH4. BH4 väga madala sisalduse tõttu ei kasutata fenüülalaniini korralikult ja selle sisaldus tõuseb, põhjustades kahjulikke toimeid. Asendades BH4, mida organism ise ei saa toota, vähendab Kuvan fenüülalaniini kahjulikku liiga veres ja suurendab taluvust toiduga saadava fenüülalaniini suhtes.

#### **2. Mida on vaja teada enne Kuvan'i võtmist**

##### **Ärge võtke Kuvan'it**

- kui olete saproteriini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Kuvan'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, seda eriti juhul,

- kui olete 65-aastane või vanem;
- kui teil on probleemid neerude või maksaga;
- kui olete haige. Soovitatav on haiguse ajal pidada nõu arstiga, kuna vere fenüülalaniinisaldus võib tõusta;
- kui teil on eelsoodumus krampide tekkeks.

Kui teid ravitakse Kuvan'iga, kontrollib arst teie verd, et kindlaks teha, kui palju fenüülalaniini ja türosiini see sisaldab ja võib vajadusel otsustada Kuvan'i annust või dieeti korrigeerida.

Te peate arsti poolt soovitatud dieedist kinni pidama. Ärge tehke oma dieedis muutusi ilma arstiga eelnevalt nõu pidamata. Isegi kui võtate Kuvanit, võivad teil tekkida rasked neuroloogilised häired, kui teie vere fenüülalaniini sisaldus ei ole hästi kontrolli all. Teie arst peab Kuvan'iga ravi ajal jätkama teie vere fenüülalaniini sisalduse sagedat jälgimist, **veendumaks, et teie vere fenüülalaniini sisaldus ei ole liiga kõrge ega liiga madal.**

### **Muud ravimid ja Kuvan**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Kindlasti tuleb arstile teatada, kui kasutate:

- levodopat (kasutatakse Parkinsoni tõve raviks);
- kasvaja raviks kasutatavaid ravimeid (nt metotreksaat);
- bakteriaasete nakkuste raviks kasutatavaid ravimeid (nt trimetoprim);
- ravimeid, mis põhjustavad veresoonte laienemist (nt glütserüültrinitraat (GTN), isosorbiiddinitraat (ISDN), naatriumnitroprussiid (SNP), molsidomiin, minoksidiil).

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui olete rase, ütleb teie arst teile, kuidas fenüülalaniinisaldust piisavalt kontrollida. Kui fenüülalaniinisaldust enne rasestumist või rasestumisel rangelt ei kontrollita, võib see olla kahjulik teile või teie lapsele. Teie arst jälgib fenüülalaniinisalduse piiramist nii enne rasedust kui selle ajal.

Kui range dieet ei vähenda piisavalt vere fenüülalaniinisaldust, kaalutleb teie arst, kas peate seda ravimit võtma.

Rinnaga toitmise ajal ei tohi te seda ravimit võtta.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Eeldatavalt Kuvan ei mõjuta autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimet.

### **Kuvan sisaldab kaaliumtsitraati (E332)**

See ravim sisaldab 1,6 mmol (või 62,7 mg) kaaliumi kotikese kohta. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

## **3. Kuidas Kuvan'i võtta**

Kuvan 500 mg on ette nähtud kasutamiseks ainult patsientidele kehakaaluga üle 25 kg.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### **Annustamine PKU korral**

PKU'ga patsientidel on Kuvan'i soovitatav algannus 10 mg/kg kehakaalu kohta. Võtke Kuvan sisse ühekordse ööpäevase annusena, imendumise parandamiseks koos toiduga, iga päev samal kellaajal ning eelistatult hommikul. Teie arst võib sõltuvalt teie seisundist teie annust korrigeerida, tavaliselt vahemikus 5...20 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

### **Annustamine BH4 puudulikkuse korral**

BH4 puudulikkusega patsientidel on Kuvan'i soovitatav algannus 2 kuni 5 mg/kg kehakaalu kohta. Võtke Kuvan'i imendumise parandamiseks koos toiduga. Jagage ööpäevane koguanus kaheks või kolmeks annuseks, mida võtate päeva jooksul. Teie arst võib sõltuvalt teie seisundist teie annust suurendada kuni annuseni 20 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

### **Manustamisviis**

PKU-patsientidel tuleb võtta ööpäevane koguanus üks kord päevas, iga päev samal kellaajal, eelistatult hommikuti.

BH4 puudulikkusega patsientidel on ööpäevane koguanus jaotatud kaheks või kolmeks annuseks, mida võtta päeva jooksul.

Veenduge, et olete teadlik, millise Kuvan'i pulbri annuse teie arst välja kirjutas. Täpse doosi jaoks võib teie arst suukaudse lahuse jaoks välja kirjutada ka pulbri Kuvan 100 mg.

Veenduge, kas peate kasutama oma annuse valmistamiseks ainult pulbrit Kuvan 500 mg või mõlemat ravimit. Avage kotike(sed) alles siis, kui olete valmis neid kasutama.

### *Kotikeste ettevalmistamine*

- Avage Kuvan'i suukaudse lahuse pulbri kotike(sed) voltimise ja rebimise teel või siis lõigates kotikese ülemises paremas nurgas olevat punktiirjoont mööda.
- Tühjendage kotikes(t)e sisu 120 ml kuni 240 ml vee sisse. Pärast pulbri lahustumist vees peab lahus olema selge ja värvitu kuni kollane.

### *Ravimi võtmine*

- Jooge lahus ära 30 minuti jooksul.

### **Kui te võtate Kuvan'i rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate Kuvan'i rohkem, kui teile on määratud, võivad teil tekkida kõrvaltoimed, sh peavalu ja pearinglus. Kui te võtate Kuvan'i rohkem, kui teile on määratud, pöörduge otsekohe oma arsti või apteekri poole.

### **Kui te unustate Kuvan'i võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.

### **Kui te lõpetate Kuvan'i võtmise**

Ärge lõpetage ravi ilma oma arstiga eelnevalt konsulteerimata, kuna teie vere fenüülalaniinisaldus võib suurenedada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatatud on mõnedest allergiliste reaktsioonide (nagu nahalööve ja rasked reaktsioonid) juhtudest. Nende esinemissagedus ei ole teada (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kui teil on punased sügelevad kublad (nõgestõbi), vesine nohu, kiire või ebaühtlane pulss, keele või kurgu turse, aevastamine, vilistav hingamine, tõsised hingamisraskused või pearinglus, võib teil olla ravimi suhtes raske allergiline reaktsioon. Kui märkate neid sümptomeid, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)  
Peavalu ja vesine nohu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)  
Kurguvalu, ninaturse või -kinnisus, köha, kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, liiga väike fenüülalaniinisaldus vereanalüüsis, seedehäire ja iiveldus (vt lõik 2: „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Teadmata kõrvaltoimed (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)  
Gastriit (mao limaskesta põletik), ösofagiit (söögitoru limaskesta põletik).

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Kuvan'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kotikesel ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Kuvan sisaldab**

- Toimeaine on saproteriindivesinikkloriid. Üks kotike sisaldab 500 mg saproteriindivesinikkloriidi (vastab 384 mg saproteriinile).
- Teised koostisosad on mannitool (E421), kaaliumtsitraat (E332), sukraloos (E955), askorbiinhape (E300).

### **Kuidas Kuvan välja näeb ja pakendi sisu**

Suukaudse lahuse pulber on selge ja valkjas kuni helekollane pulber. Pulber on pakitud üksikannustena kotikestesse, mis sisaldavad 500 mg saproteriindivesinikkloriidi.

Iga karp sisaldab 30 kotikest.

### **Müügiloo hoidja ja tootja**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Iirimaa

**Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.