

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kuvan 100 mg tablete za oralnu otopinu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za oralnu otopinu sadrži 100 mg sapropterindiklorida (što odgovara 77 mg sapropterina).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu otopinu

Gotovo bijela do svijetložuta tableta za oralnu otopinu s utisnutom oznakom „177“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kuvan je indiciran za liječenje hiperfenilalaninemije (HPA) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika svih dobi s fenilketonurijom (PKU) kod kojih se pokazalo da odgovaraju na ovakvo liječenje (vidjeti dio 4.2).

Kuvan je također indiciran za liječenje hiperfenilalaninemije (HPA) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika svih dobi s nedostatkom tetrahidroboopterina (BH4) kod kojih se pokazalo da odgovaraju na ovakvo liječenje (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Kuvanom mora započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju PKU i nedostatka BH4.

Kako bi se tijekom uzimanja ovog lijeka osigurala odgovarajuća kontrola koncentracije fenilalanina u krvi i nutritivna ravnoteža, neophodna je aktivna kontrola unosa fenilalanina i sveukupnog unosa proteina hranom.

Budući da je HPA, uzrokovan PKU ili nedostatkom BH4, kronično stanje, ovaj je lijek namijenjen dugoročnoj primjeni kod bolesnika koji pokažu pozitivan odgovor na Kuvan (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

PKU

Početna doza lijeka Kuvan kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PKU je 10 mg/kg tjelesne težine, jednom dnevno. Doza se po potrebi prilagođava, obično između 5 i 20 mg/kg/dnevno, kako bi se dostigle i održale odgovarajuće koncentracije fenilalanina u krvi koje odredi liječnik.

Nedostatak BH4

Početna doza lijeka Kuvan kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika s nedostatkom BH4 je 2 do 5 mg/kg tjelesne težine kao ukupna dnevna doza. Doze se mogu prilagođavati do ukupno 20 mg/kg na dan.

Kuvan je dostupan u obliku tableta od 100 mg. Izračun dnevne doze na bazi tjelesne težine treba zaokružiti na najbliži višekratnik broja 100. Na primjer, izračunatu dozu od 401 do 450 mg treba zaokružiti na 400 mg, što odgovara količini od 4 tablete. Izračunatu dozu od 451 do 499 mg treba zaokružiti na 500 mg, što odgovara količini od 5 tableta.

Prilagodba doze

Liječenje sapropterinom može smanjiti koncentraciju fenilalanina u krvi ispod željene terapijske koncentracije. Kako bi se postiglo i održalo koncentraciju fenilalanina unutar željenog terapijskog raspona, može biti potrebno prilagođavanje doze Kuvana ili promjena količine fenilalanina koji se unosi hranom.

Koncentraciju fenilalanina i tirozina u krvi potrebno je kontrolirati, posebno kod djece, tjedan ili dva nakon svakog prilagođavanja doze te provoditi česte kontrole nakon toga, u skladu s uputama nadležnog liječnika.

Ako se tijekom liječenja lijekom Kuvan uoči neodgovarajuća kontrola koncentracija fenilalanina u krvi, prije razmatranja prilagodbe doze treba ispitati pridržava li se bolesnik propisane terapije i načina ishrane.

Prekid liječenja smije se učiniti samo pod nadzorom liječnika. Budući da koncentracija fenilalanina u krvi može porasti, mogu biti potrebne učestalije kontrole. Kako bi se koncentracija fenilalanina u krvi održala unutar željenog terapijskog raspona, može biti potrebna modifikacija prehrane.

Procjena odgovora

Od primarne je važnosti započeti liječenje što je ranije moguće kako bi se izbjegla pojava nereverzibilnih kliničkih manifestacija neuroloških poremećaja kod pedijatrijskih bolesnika te kognitivni nedostaci i psihijatrijski poremećaji kod odraslih, uzrokovani trajnim povećanjem koncentracije fenilalanina u krvi.

Odgovor na ovaj lijek određuje se smanjenjem koncentracije fenilalanina u krvi. Koncentracije fenilalanina u krvi moraju se provjeriti prije primjene lijeka Kuvan te nakon tjedan dana uporabe u preporučenoj početnoj dozi. Ako se koncentracija fenilalanina u krvi ne smanji u zadovoljavajućoj mjeri, doza lijeka može se u tjednim razmacima postupno povećati do maksimalno 20 mg/kg/na dan, uz nastavak praćenja koncentracije fenilalanina u krvi jednom tjedno tijekom mjesec dana. Tijekom tog razdoblja unos fenilalanina hranom mora se održavati na konstantnoj razini.

Zadovoljavajući odgovor definira se kao smanjenje koncentracije fenilalanina u krvi za ≥ 30 posto ili postizanje terapijskih koncentracija fenilalanina u krvi, koje je za individualnog bolesnika odredio njegov liječnik. Smatra se da na lijek ne odgovaraju oni bolesnici koji tijekom opisanog jednomjesečnog pokusnog razdoblja liječenja ne uspiju postići ovu razinu odgovora te ove bolesnike ne treba liječiti Kuvanom i primjenu Kuvana treba prekinuti.

Kada se jednom ustanovi pozitivan odgovor na ovaj lijek, doza se može podesiti u rasponu od 5 do 20 mg/kg/na dan, ovisno o odgovoru na terapiju.

Preporučuje se da se koncentracije fenilalanina i tirozina u krvi provjere jedan ili dva tjedna nakon svake prilagodbe doze te da se često prate i nakon toga prema nalogu nadležnog liječnika. Bolesnici koji se liječe lijekom Kuvan moraju nastaviti s prehranom s ograničenim unosom fenilalanina i podvrgavati se redovitim kliničkim kontrolama (kao što su praćenje koncentracije fenilalanina i tirozina u krvi, unosa nutrijenata i psihomotoričkog razvoja).

Posebna populacija

Stariji bolesnici

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kuvan u bolesnika u dobi iznad 65 godina nisu ustanovljene. Nužan je oprez kod propisivanja lijeka Kuvan starijim bolesnicima.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kuvan kod bolesnika s insuficijencijom bubrega ili jetre nisu ustanovljene. Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Kuvan takvim bolesnicima.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u odraslih, djece i adolescenata je isto.

Način primjene

Tablete Kuvana se uzimaju za vrijeme jela kako bi se povećala apsorpcija lijeka.

Za bolesnike s PKU, Kuvan treba uzimati u jednoj dnevnoj dozi, svakog dana u isto vrijeme, poželjno ujutro.

Za bolesnike s nedostatkom BH4, ukupnu dnevnu dozu podijelite na 2 ili 3 pojedinačne primjene raspoređene tijekom dana.

Bolesnike treba upozoriti da ne progutaju spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u boci.

Propisani broj tableta treba staviti u čašu ili šalicu vode i miješati sve dok se ne otope. Otapanje tableta može potrajati nekoliko minuta. Kako bi se otapanje ubrzalo, tablete se smiju izmrvit. Male čestice koje se mogu vidjeti u otopini, ne smetaju i ne umanjuju učinkovitost lijeka. Otopinu treba popiti unutar 15 do 20 minuta.

Bolesnici tjelesne težine iznad 20 kg

Propisani broj tableta treba staviti u čašu ili šalicu sa 120 do 240 ml vode i miješati sve dok se tablete ne otope.

Djeca tjelesne težine do 20 kg

Mjerni pribor potreban za doziranje u djece tjelesne težine do 20 kg (npr. čašica s mjernim oznakama za 20, 40, 60, 80 ml; oralne štrcaljke od 10 ml i 20 ml graduirane po 1 ml) nije uključen u pakiranje Kuvana. Taj pribor nabavljaju pedijatrijski centri specijalizirani za urođene poremećaje metabolizma te njime opskrbljuju njegovatelje ovih bolesnika.

Ovisno o dozi (u mg/kg na dan), potrebno je otopiti odgovarajući broj tableta u volumenu vode kako je prikazano u tablicama 1-4, a volumen otopine koji će se primjeniti izračunava se prema propisanoj ukupnoj dnevnoj dozi. Propisani broj tableta za dozu od 2, 5, 10 i 20 mg/kg na dan treba staviti u čašicu (s odgovarajućim mjernim oznakama za 20, 40, 60 i 80 ml) s određenom količinom vode kako je prikazano u tablicama 1-4, te miješati do otapanja.

Ako treba primjeniti samo dio te otopine, oralnom štrcaljkom treba izvući volumen otopine koji će se primjeniti. Otopinu zatim treba prenijeti u drugu čašu za primjenu lijeka. Za malu dojenčad može se primjeniti oralna štrcaljka. Za primjenu volumena ≤ 10 ml treba koristiti oralnu štrcaljku od 10 ml, a za primjenu volumena > 10 ml treba koristiti oralnu štrcaljku za doziranje od 20 ml.

Tablica 1: Tablica doziranja za dozu od 2 mg/kg na dan za djecu tjelesne težine do 20 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg/dan)	Broj tableta koje treba otopiti (samo jačina od 100 mg)	Volumen otopine (ml)	Volumen otopine koji će se primijeniti (ml)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

*Odražava volumen ukupne dnevne doze.

Baciti neiskorištenu otopinu tableta u roku od 20 minuta.

Tablica 2: Tablica doziranja za dozu od 5 mg/kg na dan za djecu tjelesne težine do 20 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg/dan)	Broj tableta koje treba otopiti (samo jačina od 100 mg)	Volumen otopine (ml)	Volumen otopine koji će se primijeniti (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

*Odražava volumen ukupne dnevne doze.

Baciti neiskorištenu otopinu tableta u roku od 20 minuta.

Tablica 3: Tablica doziranja za dozu od 10 mg/kg na dan za djecu tjelesne težine do 20 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg/dan)	Broj tableta koje treba otopiti (samo jačina od 100 mg)	Volumen otopine (ml)	Volumen otopine koji će se primijeniti (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

*Odražava volumen ukupne dnevne doze.

Baciti neiskorištenu otopinu tableta u roku od 20 minuta.

Tablica 4: Tablica doziranja za dozu od 20 mg/kg na dan za djecu tjelesne težine do 20 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg/dan)	Broj tableta koje treba otopiti (samo jačina od 100 mg)	Volumen otopine (ml)	Volumen otopine koji će se primijeniti (ml)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

*Odražava volumen ukupne dnevne doze.

Baciti neiskorištenu otopinu tableta u roku od 20 minuta.

Pri čišćenju treba izvaditi klip iz tijela oralne štrcaljke. Oba dijela oralne štrcaljke i čašicu treba isprati topлом vodom i ostaviti ih da se osuše na zraku. Kad oralna štrcaljka bude suha, klip treba vratiti u cilindar štrcaljke. Oralnu štrcaljku i čašicu treba spremiti za sljedeću uporabu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Unos hranom

Bolesnici koji se liječe lijekom Kuvan moraju nastaviti s dijetom s ograničenom količinom fenilalanina i redovito se podvrgavati kliničkim kontrolama (npr. nadzoru koncentracija fenilalanina i tirozina u krvi, unosa nutrijenata i psihomotoričkog razvoja).

Niske koncentracije fenilalanina i tirozina u krvi

Produljeni ili ponavljajući poremećaj u metaboličkom putu fenilalanin-tirozin-dihidroksi-L-fenilalanin (DOPA) može rezultirati nedostatnom sintezom tjelesnih proteina i neurotransmitera. Produljena izloženost niskim koncentracijama fenilalanina i tirozina u krvi u ranom djetinjstvu povezuje se s neurorazvojnim oštećenjima. Kako bi se tijekom uzimanja lijeka Kuvan osigurala adekvatna kontrola koncentracije fenilalanina i tirozina u krvi te nutritivna ravnoteža, potrebna je aktivna kontrola unosa fenilalanina i sveukupnog unosa proteina hranom.

Zdravstvene tegobe

Preporučuje se konzultirati liječnika ako ste bolesni, budući da se tada koncentracije fenilalanina u krvi mogu povećati.

Konvulzije

Potreban je oprez prilikom propisivanja lijeka Kuvan bolesnicima koji se istodobno liječe levodopom. Slučajevi konvulzija, pogoršanja konvulzija, povećane podražljivosti i iritabilnosti zamijećeni su tijekom istovremene primjene levodope i sapropterina kod pacijenata s manjkom BH4 (vidjeti dio 4.5).

Prekid liječenja

Po prestanku liječenja može doći do povećanja (*rebound*) koncentracije fenilalanina u krvi na vrijednosti više od onih prije početka liječenja.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tabletu, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Preda istodobna primjena inhibitora dihidrofolat reduktaze (npr. metotreksata, trimetoprima) nije ispitivana, takvi lijekovi mogu interferirati s metabolizmom BH4. Preporučuje se oprez kod primjene ovakvih lijekova zajedno s Kuvanom.

BH4 je kofaktor sintetaze dušičnog oksida. Preporučuje se oprez tijekom istodobne primjene lijeka Kuvan i svih lijekova koji uzrokuju vazodilataciju, uključujući i one koji se primjenjuju topikalno, djelovanjem na metabolizam ili aktivnost dušičnog oksida (NO). Među tim lijekovima su klasični donori dušičnog oksida (npr. gliceriltrinitrat (GTN), izosorbiddinitrat (ISDN), natrijev nitroprusid (SNP), molsidomin), inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5) i minoksidil.

Potreban je oprez prilikom propisivanja lijeka Kuvan bolesnicima koji se istodobno liječe levodopom. Slučajevi konvulzija, pogoršanja konvulzija, povećane podražljivosti i iritabilnosti zamijećeni su tijekom istovremene primjene levodope i sapropterina kod pacijenata s manjkom BH4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka Kuvan u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj.

Dostupni podaci o maternalnom i/ili embrio-fetalnom riziku povezanom s bolešću iz Kolaborativnog ispitivanja fenilketonurije u majki (engl. *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*), koje je uključilo umjeren broj trudnoća i živorodene djece (između 300-1000) u žena s PKU, pokazali su da su nekontrolirane razine fenilalanina iznad 600 µmol/l povezane s vrlo visokom incidencijom neuroloških i srčanih anomalija, dismorfije lica i anomalija rasta.

Majčine koncentracije fenilalanina u krvi moraju se stoga strogo kontrolirati prije i tijekom trudnoće. Ako se majčine koncentracije fenilalanina u krvi ne kontroliraju strogo prije i tijekom trudnoće, može doći do štetnog utjecaja na majku i fetus. Ograničeni unos fenilalanina hranom, pod kontrolom liječnika, prije i tijekom trudnoće, prvi je izbor u liječenju ove skupine bolesnika.

Liječenje lijekom Kuvan dolazi u obzir samo ako se strogo određenom prehranom ne uspije koncentraciju fenilalanina u krvi sniziti do željenih granica. Nužan je oprez kod propisivanja trudnicama.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sapropterin/metaboliti u majčino mlijeko. Kuvan se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nisu opaženi učinci saproptera na mušku i žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kuvan ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Otprilike 35% bolesnika od njih 579 u dobi od 4 godine i više koji su liječeni sapropterindikloridom (5 do 20 mg/kg na dan) tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Kuvan imalo je nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja i rinoreja.

U sljedećem kliničkom ispitivanju, od 27 djece u dobi ispod 4 godine koja su bila liječena sapropterindikloridom (10 ili 20 mg/kg na dan) približno je 30% imalo nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave bile su „snižena razina aminokiseline“ (hipofenilalaninemija), povraćanje i rinitis.

Tablični popis nuspojava

U ključnim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja u promet lijeka Kuvan uočene su sljedeće nuspojave.

Za opis učestalosti koji se koristi u dalnjem tekstu primjenjuju se sljedeće definicije:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane po redoslijedu opadanja ozbiljnosti.

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti (uključujući ozbiljne alergijske reakcije) i osip

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: hipofenilalaninemija

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo često: rinoreja

Često: bolovi u farinksu i larinksu, kongestija nosa, kašalj

Poremećaji probavnog sustava

Često: proljev, povraćanje, bol u abdomenu, dispepsija, mučnina

Nepoznato: gastritis, ezofagitis

Pedijatrijska populacija

Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece bile su u biti slične onima u odraslih.

Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nakon primjene sapropterindiklorida u dozi većoj od preporučene maksimalne doze od 20 mg/kg/dan, zabilježene su pojave glavobolje i omaglica. Liječenje predoziranja treba biti simptomatsko.

Skraćivanje QT intervala (-8,32 msek.) opaženo je u studiji s jednom supraterapijskom dozom od 100 mg/kg (5 puta većom od maksimalne preporučene doze); to treba uzeti u obzir pri liječenju bolesnika koji imaju postojeći skraćeni QT interval (npr. bolesnici s prirođenim sindromom kratkog QT intervala).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi koji djeluju na probavni sustav i metabolizam, različiti lijekovi koji djeluju na probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AX07

Mehanizam djelovanja

Hiperfenilalaninemija (HPA) se dijagnosticira kao abnormalno povećanje koncentracije fenilalanina u krvi, a obično je uzrokovana autosomno recesivnim mutacijama gena za kodiranje enzima fenilalanin hidroksilaze (u slučaju fenilketonurije PKU) ili za enzime uključene u biosintezu ili regeneraciju 6R-tetrahidrobioptera (6R-BH4) (u slučaju nedostatka BH4). Nedostatak BH4 je skupina poremećaja uzrokovanih mutacijama ili delecijama gena koji kodiraju jedan od pet enzima uključenih u biosintezu ili recikliranje BH4. U oba slučaja fenilalanin se ne može učinkovito pretvoriti u aminokiselinu tirozin, što dovodi do povećanih koncentracija fenilalanina u krvi.

Sapropterin je sintetička verzija prirodnog 6R-BH4, koji je kofaktor hidroksilaza za fenilalanin, tirozin i triptofan.

Smisao primjene Kuvana bolesnicima koji imaju PKU s pozitivnim odgovorom na BH4 je u poticanju aktivnosti defektne fenilalanin hidroksilaze čime se povećava ili ponovo uspostavlja oksidativni metabolizam fenilalanina, dovoljan da smanji ili održi koncentracije fenilalanina u krvi, sprijeći ili smanji daljnje nakupljanje fenilalanina te poveća toleranciju na unos fenilalanina hranom. Smisao primjene Kuvana bolesnicima koji imaju nedostatak BH4 je u nadomještanju nedovoljnih koncentracija BH4 čime se ponovo uspostavlja aktivnost fenilalanin hidroksilaze.

Klinička djelotvornost

Faza III kliničkog razvojnog programa za Kuvan uključuje 2 randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja kod bolesnika s PKU. Rezultati tih ispitivanja pokazuju djelotvornost Kuvana u smanjivanju koncentracija fenilalanina u krvi i povećanju tolerancije unosa fenilalanina hranom.

Kod 88 ispitanika s loše kontroliranom PKU, koji su pri probiru imali povišenu koncentraciju fenilalanina, sapropterindiklorid u dozi od 10 mg/kg/dnevno značajno je smanjio koncentraciju fenilalanina u usporedbi s placebom. Početne koncentracije fenilalanina u krvi za skupinu liječenu Kuvanom i za placebo skupinu bile su slične, sa srednjom vrijednošću \pm SD početnih koncentracija fenilalanina od $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$, odnosno $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. Srednja vrijednost sniženja \pm SD od početne koncentracije fenilalanina u krvi nakon 6 tjedana ispitivanja bilo je $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ za skupinu liječenu sapropterinom ($n=41$) u odnosu na povećanje od $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ u placebo skupini ($n=47$) ($p<0,001$). Među bolesnicima s početnim koncentracijama fenilalanina u krvi $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, 41,9% (13/31) od onih koji su liječeni sapropterinom i 13,2% (5/38) od onih kojima je davan placebo, imali su na kraju 6 tjedana ispitivanja koncentracije fenilalanina u krvi manje od $600 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,012$).

U odvojenom, 10-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju, 45 PKU bolesnika s koncentracijama fenilalanina u krvi kontroliranimi pri prehrani sa stalno jednakim ograničenjem unosa fenilalanina hranom (fenilalanin u krvi $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ na početku istraživanja), randomizirano je u omjeru 3:1, za liječenje dozom od 20 mg/kg/dnevno sapropterindiklorida ($n=33$) ili placeboom ($n=12$). Nakon 3 tjedna liječenja dozom od 20 mg/kg/dnevno sapropterindiklorida, koncentracije fenilalanina u krvi su se značajno smanjile; srednja vrijednost \pm SD smanjenja od početne koncentracije fenilalanina u krvi za tu skupinu bilo je $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p<0,001$). Nakon 3 tjedna, ispitanici iz obje skupine, oni koji su liječeni sapropterinom i oni koji su dobivali placebo, nastavili su s prehranom siromašnom fenilalaninom, a unos fenilalanina hranom je povećan ili smanjen pomoću standardnih obroka s poznatom količinom fenilalanina, s ciljem da se koncentracije fenilalanina u krvi održe ispod $360 \mu\text{mol/l}$. U skupini liječenoj sapropterinom uočena je značajna razlika u toleranciji unosa fenilalanina hranom u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Srednja vrijednost \pm SD povećanja tolerancije fenilalanina u prehrani je bilo $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/dnevno}$ za skupinu liječenu dozom sapropterindiklorida od 20 mg/kg/dnevno, u odnosu na $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/dnevno}$ za placebo skupinu ($p=0,006$). Za skupinu liječenu sapropterinom srednja vrijednost \pm SD ukupne tolerancije na fenilalanin u prehrani bila je $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/dnevno}$ tijekom liječenja dozom sapropterindiklorida od 20 mg/kg/dnevno, u usporedbi s $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/dnevno}$ prije liječenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost, djelotvornost i populacijska farmakokinetika Kuvana u pedijatrijskih bolesnika u dobi <7 godina bile su ispitane u dva otvorena ispitivanja.

Prvo ispitivanje bilo je multicentrično, otvoreno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje u djece u dobi <4 godine s potvrđenom dijagnozom PKU.

56 pedijatrijskih bolesnika s PKU u dobi <4 godine bilo je randomizirano u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala Kuvan u dozi od 10 mg/kg na dan uz prehranu siromašnu fenilalaninom (n=27) ili skupinu koja je bila samo na prehrani siromašnoj fenilalaninom (n=29) tijekom 26 tjedana ispitivanja.

Namjera je bila da se u svih bolesnika koncentracija fenilalanina u krvi održava unutar raspona od 120-360 µmol/l (definiranog kao raspon ≥ 120 do <360 µmol/l) tijekom 26 tjedana ispitivanja nadzorom unosa putem hrane. Ako se nakon približno 4 tjedna bolesnikova tolerancija na fenilalanin nije poboljšala za >20% u odnosu na početnu, doza Kuvana povisila se u jednom koraku na 20 mg/kg/dan.

Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je svakodnevno davanje Kuvana u dozi od 10 ili 20 mg/kg na dan uz prehranu siromašnu fenilalaninom dovelo do statistički značajnog poboljšanja u toleranciji na fenilalanin unesen hranom u usporedbi sa samo prehranom siromašnom fenilalaninom, pri čemu je koncentracija fenilalanina u krvi bila održana unutar ciljnog raspona (od ≥ 120 do <360 µmol/l).

Prilagođena srednja vrijednost tolerancije na fenilalanin u prehrani u skupini koja je primala Kuvan uz prehranu siromašnu fenilalaninom iznosila je 80,6 mg/kg na dan i bila je statistički značajno veća ($p<0,001$) od prilagođene srednje vrijednosti tolerancije na fenilalanin u prehrani u skupini čija je terapija bila samo prehrana siromašna fenilalaninom (50,1 mg/kg/dan). U razdoblju produženja kliničkog ispitivanja, bolesnici su održavali toleranciju unosa fenilalanina hranom tijekom liječenja Kuvanom uz prehranu siromašnu fenilalaninom, pokazujući kontinuiranu korist tijekom 3,5 godina.

Drugo ispitivanje bilo je multicentrično, nekontrolirano, otvoreno ispitivanje osmišljeno za procjenu sigurnosti i učinka na očuvanje neurokognitivne funkcije 20 mg/kg/dnevno lijeka Kuvan u kombinaciji s prehranom siromašnom fenilalaninom u djece s PKU mlađom od 7 godina na početku ispitivanja.

Prvi dio ispitivanja (4 tjedna) procjenjivao je odgovor bolesnika na lijek Kuvan; drugi dio ispitivanja (do 7 godina praćenja) procjenjivao je neurokognitivnu funkciju s mjerama primjerenim dobi i nadzirao dugoročnu sigurnost u bolesnika koji odgovaraju na lijek Kuvan. Bolesnici s već postojećim neurokognitivnim poremećajem ($IQ < 80$) isključeni su iz ovog ispitivanja. U prvi dio ispitivanja uključena su 93 bolesnika dok je u drugi dio ispitivanja uključeno 65 bolesnika, od kojih je 49 (75%) bolesnika završilo ispitivanje, a 27 (42%) bolesnika pružilo je podatke o ukupnim IQ vrijednostima (FSIQ) u 7. godini.

Srednja vrijednost indeksa kontrole prehrane održavana je između 133 µmol/l i 375 µmol/l fenilalanina u krvi za sve starosne dobi u svim vremenskim točkama. Na početku liječenja, srednja vrijednost rezultata Bayley-III testa (102, SD=9,1, n=27), WPPSI-III testa (101, SD=11, n=34) i WISC-IV testa (113, SD=9,8, n=4) bila je unutar prosječnog raspona za normativnu populaciju.

Među 62 bolesnika s najmanje dvije FSIQ procjene, donja granica 95% intervala pouzdanosti srednje vrijednosti promjene tijekom prosječnog razdoblja od 2 godine bila je -1,6 bodova, unutar klinički očekivane varijacije od ± 5 bodova. Nisu zabilježene dodatne nuspojave povezane s dugoročnom primjenom lijeka Kuvan s srednjom vrijednosti trajanja od 6,5 godina u djece mlađe od 7 godina na početku ispitivanja.

Ograničen broj ispitivanja proveden je kod bolesnika s nedostatkom BH4 mlađih od 4 godine drugaćijom formulacijom iste djelatne tvari (sapropterin) ili nekim drugim neregistriranim pripravkom BH4.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Sapropterin se apsorbira nakon oralne primjene otopljene tablete, a maksimalna koncentracija u krvi (C_{max}) postiže se 3 do 4 sata nakon uzimanja natašte. Hrana ima utjecaj na brzinu i stupanj apsorpcije saproptera. Apsorpcija saproptera je veća nakon jako masnog, visoko kaloričnog obroka nego nakon gladovanja, što u prosjeku rezultira s 40-85% većom maksimalnom koncentracijom u krvi, postignutom 4 do 5 sati nakon uzimanja lijeka.

Apsolutna bioraspoloživost ili bioraspoloživost kod ljudi nakon oralne primjene nije poznata.

Distribucija

U nekliničkim ispitivanjima sapropterin se primarno distribuirao u bubrege, nadbubrežne žlijezde i jetru, što je procijenjeno mjerenjem koncentracija ukupnog i reduciranih bipterina. Kod štakora, nakon intravenskog davanja radioaktivno označenog saproptera, pokazalo se da se radioaktivnost distribuirala u fetusima. Izlučivanje ukupnog bipterina u mlijeko pokazano je kod štakora intravenskim putem. Nakon peroralne primjene 10 mg/kg sapropterindiklorida kod štakora, nije zamijećeno povećanje koncentracije ukupnog bipterina niti kod fetusa, niti u mlijeku.

Biotransformacija

Sapropterindiklorid se primarno metabolizira u jetri u dihidrobipterin i bipterin. Budući da je sapropterindiklorid sintetička verzija prirodnog 6R-BH4, razumno je očekivati da će imati isti metabolizam, uključujući i regeneraciju 6R-BH4.

Eliminacija

Nakon intravenske primjene kod štakora sapropterindiklorid uglavnom se izlučuje u urin. Nakon peroralne primjene uglavnom se eliminira fecesom, a u manjem udjelu urinom.

Populacijska farmakokinetika

Analiza populacijske farmakokinetike saproptera u bolesnika u dobi od rođenja do 49 godina pokazala je da je tjelesna težina jedina kovarijanca koja znatno utječe na njegov klirens ili volumen distribucije.

Interakcije lijeka

In vitro ispitivanja

In vitro, sapropterin nije inhibirao CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4/5, niti inducirao CYP1A2, 2B6 ili 3A4/5.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, postoji potencijal da sapropterindiklorid inhibira p-glikoprotein (P-gp) i protein rezistencije raka dojke (BCRP) u crijevima pri terapijskim dozama. Viša koncentracija lijeka Kuvan u crijevima potrebna je za inhibiciju BCRP-a nego za P-gp jer je potencija inhibicije u crijevima za BCRP ($IC50=267 \mu M$) niža nego za P-gp ($IC50=158 \mu M$).

In vivo ispitivanja

U zdravih ispitanika primjena jedne doze lijeka Kuvan pri maksimalnoj terapijskoj dozi od 20 mg/kg nije imala nikakvog učinka na farmakokinetiku jedne doze digoksina (P-gp supstrat) istodobno primjenjenog. Na temelju *in vitro* i *in vivo* rezultata, istodobna primjena lijeka Kuvan vjerojatno neće povećati sistemsku izloženost lijekovima koji su supstrati za BCRP.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije (CNS, respiratori, kardiovaskularni i genitourinarni sustav) i reproduktivne toksičnosti.

Nakon kronične peroralne primjene sapropterindiklorida u maksimalnim dozama preporučenim za ljude ili malo većima, kod štakora je zabilježena povećana incidencija mikroskopskih morfoloških promjena bubrega (bazofilija sabirnih tubula).

Primjećeno je da je sapropterin blago mutagen u bakterijskim stanicama, a također je zabilježeno povećanje aberacija kromosoma stanica pluća i jajnika kineskog hrčka. Međutim, kod *in vitro* testiranja na humanim limfocitima, kao i kod *in vivo* mikronukleusnih testiranja na miševima, sapropterin nije pokazao genotoksičnost.

Nije primjećena tumorogena aktivnost prilikom istraživanja oralne karcinogeneze kod miševa pri dozama do 250 mg/kg/dnevno (12,5 do 50 puta veće od raspona terapijske doze za ljude).

Povraćanje je primjećeno u ispitivanjima sigurnosne farmakologije kao i u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze. Smatra se da je povraćanje povezano s pH otopine koja sadrži sapropterin.

Nisu nađeni jasni pokazatelji teratogene aktivnosti kod štakora i zečeva pri dozama približno 3 do 10 puta većim od maksimalno preporučenih doza za ljude, prema tjelesnoj površini.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
kalcijski hidrogenfosfat, bezvodni
krospovidon tip A
askorbatna kiselina (E300)
natrijev stearilfumarat
riboflavin (E101)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.
Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa sigurnosnim zatvaračem za djecu. Boce su zatvorene aluminijskim pokrovom. Svaka boca sadrži mali plastični spremnik sa sredstvom za sušenje (silikagel).

Svaka boca sadrži 30, 120 ili 240 tableta.

Svaka kutija sadrži po 1 bocu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Rukovanje

Bolesnike treba upozoriti da ne progutaju spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u boci.

Upute za uporabu vidjeti u dijelu 4.2.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy

County Cork

Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/481/001

EU/1/08/481/002

EU/1/08/481/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. prosinca 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 2. prosinca 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Datum revizije teksta: {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Kuvan 100 mg prašak za oralnu otopinu
Kuvan 500 mg prašak za oralnu otopinu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kuvan 100 mg prašak za oralnu otopinu

Jedna vrećica sadrži 100 mg sapropterindiklorida (sapropterin dihydrochloride) (što odgovara 77 mg sapropterina).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 0,3 mmol (12,6 mg) kalija.

Kuvan 500 mg prašak za oralnu otopinu

Jedna vrećica sadrži 500 mg sapropterindiklorida (sapropterin dihydrochloride) (što odgovara 384 mg sapropterina).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 1,6 mmol (62,7 mg) kalija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu otopinu
Gotovo bijeli do svijetložuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kuvan je indiciran za liječenje hiperfenilalaninemije (HPA) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika svih dobi s fenilketonurijom (PKU) kod kojih se pokazalo da odgovaraju na ovakvo liječenje (vidjeti dio 4.2).

Kuvan je također indiciran za liječenje hiperfenilalaninemije (HPA) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika svih dobi s nedostatkom tetrahidrobiopterna (BH4) kod kojih se pokazalo da odgovaraju na ovakvo liječenje (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Kuvanom mora započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju PKU i nedostatka BH4.

Kako bi se tijekom uzimanja ovog lijeka osigurala odgovarajuća kontrola koncentracije fenilalanina u krvi i nutritivna ravnoteža, neophodna je aktivna kontrola unosa fenilalanina i sveukupnog unosa proteina hranom.

Budući da je HPA, uzrokovan PKU ili nedostatkom BH4, kronično stanje, ovaj je lijek namijenjen dugoročnoj primjeni kod bolesnika koji pokažu pozitivan odgovor na Kuvan (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

PKU

Početna doza lijeka Kuvan kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PKU je 10 mg/kg tjelesne težine, jednom dnevno. Doza se po potrebi prilagođava, obično između 5 i 20 mg/kg/dnevno, kako bi se dostigle i održale odgovarajuće koncentracije fenilalanina u krvi koje odredi liječnik.

Nedostatak BH4

Početna doza lijeka Kuvan kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika s nedostatkom BH4 je 2 do 5 mg/kg tjelesne težine kao ukupna dnevna doza. Doze se mogu prilagođavati do ukupno 20 mg/kg na dan.

Za bolesnike tjelesne težine veće od 20 kg dnevnu dozu izračunatu na temelju tjelesne težine treba zaokružiti na najbliži višekratnik broja 100.

Prilagodba doze

Liječenje sapropterinom može smanjiti koncentraciju fenilalanina u krvi ispod željene terapijske koncentracije. Kako bi se postiglo i održalo koncentraciju fenilalanina unutar željenog terapijskog raspona, može biti potrebno prilagođavanje doze Kuvana ili promjena količine fenilalanina koji se unosi hranom.

Koncentraciju fenilalanina i tirozina u krvi potrebno je kontrolirati, posebno kod djece, tjedan ili dva nakon svakog prilagođavanja doze te provoditi česte kontrole nakon toga, u skladu s uputama nadležnog liječnika.

Ako se tijekom liječenja lijekom Kuvan uoči neodgovarajuća kontrola koncentracija fenilalanina u krvi, prije razmatranja prilagodbe doze treba ispitići pridržava li se bolesnik propisane terapije i načina ishrane.

Prekid liječenja smije se učiniti samo pod nadzorom liječnika. Budući da koncentracija fenilalanina u krvi može porasti, mogu biti potrebne učestalije kontrole. Kako bi se koncentracija fenilalanina u krvi održala unutar željenog terapijskog raspona, može biti potrebna modifikacija prehrane.

Procjena odgovora

Od primarne je važnosti započeti liječenje što je ranije moguće kako bi se izbjegla pojava nereverzibilnih kliničkih manifestacija neuroloških poremećaja kod pedijatrijskih bolesnika te kognitivni nedostaci i psihijatrijski poremećaji kod odraslih, uzrokovani trajnim povećanjem koncentracije fenilalanina u krvi.

Odgovor na ovaj lijek određuje se smanjenjem koncentracije fenilalanina u krvi. Koncentracije fenilalanina u krvi moraju se provjeriti prije primjene lijeka Kuvan te nakon tjedan dana uporabe u preporučenoj početnoj dozi. Ako se koncentracija fenilalanina u krvi ne smanji u zadovoljavajućoj mjeri, doza lijeka može se u tjednim razmacima postupno povećati do maksimalno 20 mg/kg/na dan, uz nastavak praćenja koncentracije fenilalanina u krvi jednom tjedno tijekom mjesec dana. Tijekom tog razdoblja unos fenilalanina hranom mora se održavati na konstantnoj razini.

Zadovoljavajući odgovor definira se kao smanjenje koncentracije fenilalanina u krvi za ≥ 30 posto ili postizanje terapijskih koncentracija fenilalanina u krvi, koje je za individualnog bolesnika odredio njegov liječnik. Smatra se da na lijek ne odgovaraju oni bolesnici koji tijekom opisanog jednomjesečnog pokusnog razdoblja liječenja ne uspiju postići ovu razinu odgovora te ove bolesnike ne treba liječiti Kuvanom i primjenu Kuvana treba prekinuti.

Kada se jednom ustanovi pozitivan odgovor na ovaj lijek, doza se može podesiti u rasponu od 5 do 20 mg/kg/na dan, ovisno o odgovoru na terapiju.

Preporučuje se da se koncentracije fenilalanina i tirozina u krvi provjere jedan ili dva tjedna nakon svake prilagodbe doze te da se često prate i nakon toga prema nalogu nadležnog liječnika.

Bolesnici koji se liječe lijekom Kuvan moraju nastaviti s prehranom s ograničenim unosom fenilalanina i podvrgavati se redovitim kliničkim kontrolama (kao što su praćenje koncentracije fenilalanina i tirozina u krvi, unosa nutrijenata i psihomotoričkog razvoja).

Posebna populacija

Stariji bolesnici

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kuvan u bolesnika u dobi iznad 65 godina nisu ustanovljene. Nužan je oprez kod propisivanja lijeka Kuvan starijim bolesnicima.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kuvan kod bolesnika s insuficijencijom bubrega ili jetre nisu ustanovljene. Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Kuvan takvim bolesnicima.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u odraslih, djece i adolescenata je isto.

Način primjene

Lijek Kuvan uzima se za vrijeme jela kako bi se povećala apsorpcija.

Za bolesnike s PKU, Kuvan treba uzimati u jednoj dnevnoj dozi, svakog dana u isto vrijeme, poželjno ujutro.

Za bolesnike s nedostatkom BH4, ukupnu dnevnu dozu podijelite na 2 ili 3 pojedinačne primjene raspoređene tijekom dana.

Otopinu je potrebno uzeti unutar 30 minuta od otapanja. Nakon primjene, neiskorištenu otopinu potrebno je baciti.

Bolesnici tjelesne težine iznad 20 kg

Sadržaj vrećice(a) je potrebno istresti u 120 do 240 ml vode i promiješati dok se ne otopi.

Djeca tjelesne težine do 20 kg (upotrebljavajte samo vrećice praška od 100 mg)

Mjerni pribor potreban za doziranje u djece tjelesne težine do 20 kg (npr. čašica s mjernim oznakama za 20, 40, 60, 80 ml; oralne štrcaljke od 10 ml i 20 ml graduirane po 1 ml) nije uključen u pakiranje Kuvana. Taj pribor nabavljuju pedijatrijski centri specijalizirani za urođene poremećaje metabolizma te njime opskrbljuju njegovatelje ovih bolesnika.

Potrebno je otopiti odgovarajući broj vrećica od 100 mg u volumenu vode kako je prikazano u tablicama 1–4 prema propisanoj ukupnoj dnevnoj dozi.

Ako treba primijeniti samo dio te otopine, oralnom štrcaljkom treba izvući volumen otopine koji će se primijeniti. Otopinu zatim treba prenijeti u drugu čašu za primjenu lijeka. Za malu dojenčad može se primijeniti oralna štrcaljka. Za primjenu volumena ≤ 10 ml treba koristiti oralnu štrcaljku od 10 ml, a za primjenu volumena > 10 ml treba koristiti oralnu štrcaljku za doziranje od 20 ml.

Tablica 1: Tablica doziranja za dozu od 2 mg/kg na dan za djecu tjelesne težine do 20 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg/dan)	Broj vrećica koje treba otopiti (samo jačina od 100 mg)	Volumen otopine (ml)	Volumen otopine koji će se primijeniti (ml)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

*Odražava volumen ukupne dnevne doze.

Baciti neiskorištenu otopinu praška u roku od 30 minuta.

Tablica 2: Tablica doziranja za dozu od 5 mg/kg na dan za djecu tjelesne težine do 20 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg/dan)	Broj vrećica koje treba otopiti (samo jačina od 100 mg)	Volumen otopine (ml)	Volumen otopine koji će se primijeniti (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

*Odražava volumen ukupne dnevne doze.

Baciti neiskorištenu otopinu praška u roku od 30 minuta.

Tablica 3: Tablica doziranja za dozu od 10 mg/kg na dan za djecu tjelesne težine do 20 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg/dan)	Broj vrećica koje treba otopiti (samo jačina od 100 mg)	Volumen otopine (ml)	Volumen otopine koji će se primijeniti (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

*Odražava volumen ukupne dnevne doze.

Baciti neiskorištenu otopinu praška u roku od 30 minuta.

Tablica 4: Tablica doziranja za dozu od 20 mg/kg na dan za djecu tjelesne težine do 20 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg/dan)	Broj vrećica koje treba otopiti (samo jačina od 100 mg)	Volumen otopine (ml)	Volumen otopine koji će se primijeniti (ml)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

*Odražava volumen ukupne dnevne doze.

Baciti neiskorištenu otopinu praška u roku od 30 minuta.

Pri čišćenju treba izvaditi klip iz tijela oralne štrcaljke. Oba dijela oralne štrcaljke i čašicu treba isprati topлом vodom i ostaviti ih da se osuše na zraku. Kad oralna štrcaljka bude suha, klip treba vratiti u cilindar štrcaljke. Oralnu štrcaljku i čašicu treba spremiti za sljedeću uporabu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Unos hranom

Bolesnici koji se liječe lijekom Kuvan moraju nastaviti s dijetom s ograničenom količinom fenilalanina i redovito se podvrgavati kliničkim kontrolama (npr. nadzoru koncentracija fenilalanina i tirozina u krvi, unosa nutrijenata i psihomotoričkog razvoja).

Niske koncentracije fenilalanina i tirozina u krvi

Produljeni ili ponavljajući poremećaj u metaboličkom putu fenilalanin-tirozin-dihidroksi-L-fenilalanin (DOPA) može rezultirati nedostatnom sintezom tjelesnih proteina i neurotransmitera. Produljena izloženost niskim koncentracijama fenilalanina i tirozina u krvi u ranom djetinjstvu povezuje se s neurorazvojnim oštećenjima. Kako bi se tijekom uzimanja lijeka Kuvan osigurala adekvatna kontrola koncentracije fenilalanina i tirozina u krvi te nutritivna ravnoteža, potrebna je aktivna kontrola unosa fenilalanina i sveukupnog unosa proteina hranom.

Zdravstvene tegobe

Preporučuje se konzultirati liječnika ako ste bolesni, budući da se tada koncentracije fenilalanina u krvi mogu povećati.

Konvulzije

Potreban je oprez prilikom propisivanja lijeka Kuvan bolesnicima koji se istodobno liječe levodopom. Slučajevi konvulzija, pogoršanja konvulzija, povećane podražljivosti i iritabilnosti zamijećeni su tijekom istovremene primjene levodope i sapropterina kod pacijenata s manjkom BH4 (vidjeti dio 4.5).

Prekid liječenja

Po prestanku liječenja može doći do povećanja (*rebound*) koncentracije fenilalanina u krvi na vrijednosti više od onih prije početka liječenja.

Sadržaj kalija

Kuvan 100 mg prašak za oralnu otopinu

Ovaj lijek sadrži 0,3 mmol (12,6 mg) kalija po vrećici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

Kuvan 500 mg prašak za oralnu otopinu

Ovaj lijek sadrži 1,6 mmol (62,7 mg) kalija po vrećici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Preda istodobna primjena inhibitora dihidrofolat reduktaze (npr. metotreksata, trimetoprima) nije ispitivana, takvi lijekovi mogu interferirati s metabolizmom BH4. Preporučuje se oprez kod primjene ovakvih lijekova zajedno s Kuvanom.

BH4 je kofaktor sintetaze dušičnog oksida. Preporučuje se oprez tijekom istodobne primjene lijeka Kuvan i svih lijekova koji uzrokuju vazodilataciju, uključujući i one koji se primjenjuju topikalno, djelovanjem na metabolizam ili aktivnost dušičnog oksida (NO). Među tim lijekovima su klasični donori dušičnog oksida (npr. gliceriltrinitrat (GTN), izosorbiddinitrat (ISDN), natrijev nitroprusid (SNP), molsidomin), inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5) i minoksidil.

Potreban je oprez prilikom propisivanja lijeka Kuvan bolesnicima koji se istodobno liječe levodopom. Slučajevi konvulzija, pogoršanja konvulzija, povećane podražljivosti i iritabilnosti zamijećeni su tijekom istovremene primjene levodope i sapropterina kod pacijenata s manjkom BH4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka Kuvan u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj.

Dostupni podaci o maternalnom i/ili embrio-fetalnom riziku povezanom s bolešću iz Kolaborativnog ispitivanja fenilketonurije u majki (engl. *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*), koje je uključilo umjeren broj trudnoća i živorđene djece (između 300–1000) u žena s PKU, pokazali su da su nekontrolirane razine fenilalanina iznad 600 µmol/l povezane s vrlo visokom incidencijom neuroloških i srčanih anomalija, dismorfije lica i anomalija rasta.

Majčine koncentracije fenilalanina u krvi moraju se stoga strogo kontrolirati prije i tijekom trudnoće. Ako se majčine koncentracije fenilalanina u krvi ne kontroliraju strogo prije i tijekom trudnoće, može doći do štetnog utjecaja na majku i fetus. Ograničeni unos fenilalanina hranom, pod kontrolom liječnika, prije i tijekom trudnoće, prvi je izbor u liječenju ove skupine bolesnika.

Liječenje lijekom Kuvan dolazi u obzir samo ako se strogo određenom prehranom ne uspije koncentraciju fenilalanina u krvi sniziti do željenih granica. Nužan je oprez kod propisivanja trudnicama.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sapropterin/metaboliti u majčino mlijeko. Kuvan se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nisu opaženi učinci saproptera na mušku i žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kuvan ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Otrprilike 35% bolesnika od njih 579 u dobi od 4 godine i više koji su liječeni sapropterindikloridom (5 do 20 mg/kg na dan) tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Kuvan imalo je nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja i rinoreja.

U sljedećem kliničkom ispitivanju, od 27 djece u dobi ispod 4 godine koja su bila liječena sapropterindikloridom (10 ili 20 mg/kg na dan) približno je 30% imalo nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave bile su „snižena razina aminokiseline“ (hipofenilalaninemija), povraćanje i rinitis.

Tablični popis nuspojava

U ključnim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja u promet lijeka Kuvan uočene su sljedeće nuspojave.

Za opis učestalosti koji se koristi u dalnjem tekstu primjenjuju se sljedeće definicije:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane po redoslijedu opadanja ozbiljnosti.

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti (uključujući ozbiljne alergijske reakcije) i osip

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: hipofenilalaninemija

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo često: rinoreja

Često: bolovi u farinksu i larinksu, kongestija nosa, kašalj

Poremećaji probavnog sustava

Često: proljev, povraćanje, bol u abdomenu, dispepsija, mučnina

Nepoznato: gastritis, ezofagitis

Pedijatrijska populacija

Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece bile su u biti slične onima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nakon primjene sapropterindiklorida u dozi većoj od preporučene maksimalne doze od 20 mg/kg/dan, zabilježene su pojave glavobolje i omaglica. Liječenje predoziranja treba biti simptomatsko. Skraćivanje QT intervala (-8,32 msek.) opaženo je u studiji s jednom supraterapijskom dozom od 100 mg/kg (5 puta većom od maksimalne preporučene doze); to treba uzeti u obzir pri liječenju bolesnika koji imaju postojeći skraćeni QT interval (npr. bolesnici s prirođenim sindromom kratkog QT intervala).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi koji djeluju na probavni sustav i metabolizam, različiti lijekovi koji djeluju na probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AX07

Mehanizam djelovanja

Hiperfenilalaninemija (HPA) se dijagnosticira kao abnormalno povećanje koncentracije fenilalanina u krvi, a obično je uzrokovana autosomno recesivnim mutacijama gena za kodiranje enzima fenilalanin hidroksilaze (u slučaju fenilketonurije PKU) ili za enzime uključene u biosintezu ili regeneraciju 6R-tetrahidrobiopterina (6R-BH4) (u slučaju nedostatka BH4). Nedostatak BH4 je skupina poremećaja uzrokovanih mutacijama ili delecijama gena koji kodiraju jedan od pet enzima uključenih u biosintezu ili recikliranje BH4. U oba slučaja fenilalanin se ne može učinkovito pretvoriti u aminokiselinu tirozin, što dovodi do povećanih koncentracija fenilalanina u krvi.

Sapropterin je sintetička verzija prirodnog 6R-BH4, koji je kofaktor hidroksilaza za fenilalanin, tirozin i triptofan.

Smisao primjene Kuvana bolesnicima koji imaju PKU s pozitivnim odgovorom na BH4 je u poticanju aktivnosti defektne fenilalanin hidroksilaze čime se povećava ili ponovo uspostavlja oksidativni metabolizam fenilalanina, dovoljan da smanji ili održi koncentracije fenilalanina u krvi, spriječi ili smanji daljnje nakupljanje fenilalanina te poveća toleranciju na unos fenilalanina hranom. Smisao primjene Kuvana bolesnicima koji imaju nedostatak BH4 je u nadomještanju nedovoljnih koncentracija BH4 čime se ponovo uspostavlja aktivnost fenilalanin hidroksilaze.

Klinička djelotvornost

Faza III kliničkog razvojnog programa za Kuvan uključuje 2 randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja kod bolesnika s PKU. Rezultati tih ispitivanja pokazuju djelotvornost Kuvana u smanjivanju koncentracija fenilalanina u krvi i povećanju tolerancije unosa fenilalanina hranom.

Kod 88 ispitanika s loše kontroliranom PKU, koji su pri probiru imali povišenu koncentraciju fenilalanina, sapropterindiklorid u dozi od 10 mg/kg/dnevno značajno je smanjio koncentraciju fenilalanina u usporedbi s placebom. Početne koncentracije fenilalanina u krvi za skupinu liječenu Kuvanom i za placebo skupinu bile su slične, sa srednjom vrijednošću \pm SD početnih koncentracija fenilalanina od $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$, odnosno $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. Srednja vrijednost sniženja \pm SD od početne koncentracije fenilalanina u krvi nakon 6 tjedana ispitivanja bilo je $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ za skupinu liječenu sapropterinom ($n=41$) u odnosu na povećanje od $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ u placebo skupini ($n=47$) ($p<0,001$). Među bolesnicima s početnim koncentracijama fenilalanina u krvi $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, 41,9% (13/31) od onih koji su liječeni sapropterinom i 13,2% (5/38) od onih kojima je davan placebo, imali su na kraju 6 tjedana ispitivanja koncentracije fenilalanina u krvi manje od $600 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,012$).

U odvojenom, 10-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju, 45 PKU bolesnika s koncentracijama fenilalanina u krvi kontroliranim pri prehrani sa stalno jednakim ograničenjem unosa fenilalanina hranom (fenilalanin u krvi $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ na početku istraživanja), randomizirano je u omjeru 3:1, za liječenje dozom od 20 mg/kg/dnevno sapropterindiklorida ($n=33$) ili placebo ($n=12$). Nakon 3 tjedna liječenja dozom od 20 mg/kg/dnevno sapropterindiklorida, koncentracije fenilalanina u krvi su se značajno smanjile; srednja vrijednost \pm SD smanjenja od početne koncentracije fenilalanina u krvi za tu skupinu bilo je $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p<0,001$). Nakon 3 tjedna, ispitanici iz obje skupine, oni koji su liječeni sapropterinom i oni koji su dobivali placebo, nastavili su s prehranom siromašnom fenilalaninom, a unos fenilalanina hranom je povećan ili smanjen pomoću standardnih obroka s poznatom količinom fenilalanina, s ciljem da se koncentracije fenilalanina u krvi održe ispod $360 \mu\text{mol/l}$. U skupini liječenoj sapropterinom uočena je značajna razlika u toleranciji unosa fenilalanina hranom u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Srednja vrijednost \pm SD povećanja

tolerancije fenilalanina u prehrani je bilo $17,5 \pm 13,3$ mg/kg/dnevno za skupinu liječenu dozom sapropterindiklorida od 20 mg/kg/dnevno, u odnosu na $3,3 \pm 5,3$ mg/kg/dnevno za placebo skupinu ($p=0,006$). Za skupinu liječenu sapropterinom srednja vrijednost \pm SD ukupne tolerancije na fenilalanin u prehrani bila je $38,4 \pm 21,6$ mg/kg/dnevno tijekom liječenja dozom sapropterindiklorida od 20 mg/kg/dnevno, u usporedbi s $15,7 \pm 7,2$ mg/kg/dnevno prije liječenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost, djelotvornost i populacijska farmakokinetika Kuvana u pedijatrijskih bolesnika u dobi <7 godina bile su ispitane u dva otvorena ispitivanja.

Prvo ispitivanje bilo je multicentrično, otvoreno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje u djece u dobi <4 godine s potvrđenom dijagnozom PKU.

56 pedijatrijskih bolesnika s PKU u dobi <4 godine bilo je randomizirano u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala Kuvan u dozi od 10 mg/kg na dan uz prehranu siromašnu fenilalaninom ($n=27$) ili skupinu koja je bila samo na prehrani siromašnoj fenilalaninom ($n=29$) tijekom 26 tjedana ispitivanja.

Namjera je bila da se u svih bolesnika koncentracija fenilalanina u krvi održava unutar raspona od 120–360 $\mu\text{mol/l}$ (definiranog kao raspon ≥ 120 do $<360 \mu\text{mol/l}$) tijekom 26 tjedana ispitivanja nadzorom unosa putem hrane. Ako se nakon približno 4 tjedna bolesnikova tolerancija na fenilalanin nije poboljšala za $>20\%$ u odnosu na početnu, doza Kuvana povisila se u jednom koraku na 20 mg/kg/dan.

Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je svakodnevno davanje Kuvana u dozi od 10 ili 20 mg/kg na dan uz prehranu siromašnu fenilalaninom dovelo do statistički značajnog poboljšanja u toleranciji na fenilalanin unesen hranom u usporedbi sa samo prehranom siromašnom fenilalaninom, pri čemu je koncentracija fenilalanina u krvi bila održana unutar ciljnog raspona (od ≥ 120 do $<360 \mu\text{mol/l}$). Prilagođena srednja vrijednost tolerancije na fenilalanin u prehrani u skupini koja je primala Kuvan uz prehranu siromašnu fenilalaninom iznosila je 80,6 mg/kg na dan i bila je statistički značajno veća ($p<0,001$) od prilagođene srednje vrijednosti tolerancije na fenilalanin u prehrani u skupini čija je terapija bila samo prehrana siromašna fenilalaninom (50,1 mg/kg/dan). U razdoblju produženja kliničkog ispitivanja, bolesnici su održavali toleranciju unosa fenilalanina hranom tijekom liječenja Kuvanom uz prehranu siromašnu fenilalaninom, pokazujući kontinuiranu korist tijekom 3,5 godina.

Druge ispitivanje bilo je multicentrično, nekontrolirano, otvoreno ispitivanje osmišljeno za procjenu sigurnosti i učinka na očuvanje neurokognitivne funkcije 20 mg/kg/dnevno lijeka Kuvan u kombinaciji s prehranom siromašnom fenilalaninom u djece s PKU mlađom od 7 godina na početku ispitivanja. Prvi dio ispitivanja (4 tjedna) procjenjivao je odgovor bolesnika na lijek Kuvan; drugi dio ispitivanja (do 7 godina praćenja) procjenjivao je neurokognitivnu funkciju s mjerama primjerenim dobi i nadzirao dugoročnu sigurnost u bolesnika koji odgovaraju na lijek Kuvan. Bolesnici s već postojećim neurokognitivnim poremećajem ($IQ < 80$) isključeni su iz ovog ispitivanja. U prvi dio ispitivanja uključena su 93 bolesnika dok je u drugi dio ispitivanja uključeno 65 bolesnika, od kojih je 49 (75%) bolesnika završilo ispitivanje, a 27 (42%) bolesnika pružilo je podatke o ukupnim IQ vrijednostima (FSIQ) u 7. godini.

Srednja vrijednost indeksa kontrole prehrane održavana je između 133 $\mu\text{mol/l}$ i 375 $\mu\text{mol/l}$ fenilalanina u krvi za sve starosne dobi u svim vremenskim točkama. Na početku liječenja, srednja vrijednost rezultata Bayley-III testa (102, $SD=9,1$, $n=27$), WPPSI-III testa (101, $SD=11$, $n=34$) i WISC-IV testa (113, $SD=9,8$, $n=4$) bila je unutar prosječnog raspona za normativnu populaciju.

Među 62 bolesnika s najmanje dvije FSIQ procjene, donja granica 95% intervala pouzdanosti srednje vrijednosti promjene tijekom prosječnog razdoblja od 2 godine bila je -1,6 bodova, unutar klinički očekivane varijacije od ± 5 bodova. Nisu zabilježene dodatne nuspojave povezane s dugoročnom primjenom lijeka Kuvan sa srednjom vrijednosti trajanja od 6,5 godina u djece mlađe od 7 godina na početku ispitivanja.

Ograničen broj ispitivanja proveden je kod bolesnika s nedostatkom BH4 mlađih od 4 godine drugačijom formulacijom iste djelatne tvari (sapropterin) ili nekim drugim neregistriranim pripravkom BH4.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Sapropterin se apsorbira nakon oralne primjene otopljene tablete, a maksimalna koncentracija u krvi (C_{max}) postiže se 3 do 4 sata nakon uzimanja natašte. Hrana ima utjecaj na brzinu i stupanj apsorpcije saproptera. Apsorpcija saproptera je veća nakon jako masnog, visoko kaloričnog obroka nego nakon gladovanja, što u prosjeku rezultira s 40-85% većom maksimalnom koncentracijom u krvi, postignutom 4 do 5 sati nakon uzimanja lijeka.

Apsolutna bioraspoloživost ili bioraspoloživost kod ljudi nakon oralne primjene nije poznata.

Distribucija

U nekliničkim ispitivanjima sapropterin se primarno distribuirao u bubrege, nadbubrežne žljezde i jetru, što je procijenjeno mjerenjem koncentracija ukupnog i reduciranih biopterina. Kod štakora, nakon intravenskog davanja radioaktivno označenog saproptera, pokazalo se da se radioaktivnost distribuira u fetusima. Izlučivanje ukupnog bioptera u mlijeko pokazano je kod štakora intravenskim putem. Nakon peroralne primjene 10 mg/kg sapropterindiklorida kod štakora, nije zamijećeno povećanje koncentracije ukupnog bioptera niti kod fetusa, niti u mlijeku.

Biotransformacija

Sapropterindiklorid se primarno metabolizira u jetri u dihidrobiopterin i biopterin. Budući da je sapropterindiklorid sintetička verzija prirodnog 6R-BH4, razumno je očekivati da će imati isti metabolizam, uključujući i regeneraciju 6R-BH4.

Eliminacija

Nakon intravenske primjene kod štakora sapropterindiklorid uglavnom se izlučuje u urin. Nakon peroralne primjene uglavnom se eliminira fecesom, a u manjem udjelu urinom.

Populacijska farmakokinetika

Analiza populacijske farmakokinetike saproptera u bolesnika u dobi od rođenja do 49 godina pokazala je da je tjelesna težina jedina kovarijanca koja znatno utječe na njegov klirens ili volumen distribucije.

Interakcije lijeka

In vitro ispitivanja

In vitro, sapropterin nije inhibirao CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4/5, niti inducirao CYP1A2, 2B6 ili 3A4/5.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, postoji potencijal da sapropterindiklorid inhibira p-glikoprotein (P-gp) i protein rezistencije raka dojke (BCRP) u crijevima pri terapijskim dozama. Viša koncentracija lijeka Kuvan u crijevima potrebna je za inhibiciju BCRP-a nego za P-gp jer je potencija inhibicije u crijevima za BCRP ($IC50=267 \mu M$) niža nego za P-gp ($IC50=158 \mu M$).

In vivo ispitivanja

U zdravih ispitanika primjena jedne doze lijeka Kuvan pri maksimalnoj terapijskoj dozi od 20 mg/kg nije imala nikakvog učinka na farmakokinetiku jedne doze digoksina (P-gp supstrat) istodobno primijenjenog. Na temelju *in vitro* i *in vivo* rezultata, istodobna primjena lijeka Kuvan vjerojatno neće povećati sistemsku izloženost lijekovima koji su supstrati za BCRP.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije (CNS, respiratori, kardiovaskularni i genitourinarni sustav) i reproduktivne toksičnosti.

Nakon kronične peroralne primjene sapropterindiklorida u maksimalnim dozama preporučenim za ljude ili malo većima, kod štakora je zabilježena povećana incidencija mikroskopskih morfoloških promjena bubrega (bazofilija sabirnih tubula).

Primjećeno je da je sapropterin blago mutagen u bakterijskim stanicama, a također je zabilježeno povećanje aberacija kromosoma stanica pluća i jajnika kineskog hrčka. Međutim, kod *in vitro* testiranja na humanim limfocitima, kao i kod *in vivo* mikronukleusnih testiranja na miševima, sapropterin nije pokazao genotoksičnost.

Nije primjećena tumorogena aktivnost prilikom istraživanja oralne karcinogeneze kod miševa pri dozama do 250 mg/kg/dnevno (12,5 do 50 puta veće od raspona terapijske doze za ljude).

Povraćanje je primjećeno u ispitivanjima sigurnosne farmakologije kao i u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze. Smatra se da je povraćanje povezano s pH otopine koja sadrži sapropterin.

Nisu nađeni jasni pokazatelji teratogene aktivnosti kod štakora i zečeva pri dozama približno 3 do 10 puta većim od maksimalno preporučenih doza za ljude, prema tjelesnoj površini.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
kalijev citrat (E332)
sukraloza (E955)
askorbatna kiselina (E300)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Višeslojna vrećica od poli(etilentereftalata), aluminija i polietilena, toplinski zalijepljena sa sve četiri strane. Unutarnji urez smješten je u kutu vrećice radi lakšeg otvaranja vrećice.

Jedna kutija sadrži 30 vrećica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Rukovanje

Nakon otapanja Kuvan praška za oralnu otopinu, otopina je prozirna, bezbojna do žuta. Za upute za upotrebu vidjeti dio 4.2.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irска

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/481/004 vrećica od 100 mg
EU/1/08/481/005 vrećica od 500 mg

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. prosinca 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 2. prosinca 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVODAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irска

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek navedeni su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.(c) stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama RMP-a, dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU**KUTIJA I NALJEPNICA ZA BOCU****1. NAZIV LIJEKA**

Kuvan 100 mg tablete za oralnu otopinu
sapropterindiklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za oralnu otopinu sadrži 100 mg sapropterindiklorida (što odgovara 77 mg sapropterina).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta za oralnu otopinu
120 tableta za oralnu otopinu
240 tableta za oralnu otopinu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta, nakon otapanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Svaka boca lijeka Kuvan sadrži mali plastični spremnik sa sredstvom za sušenje (silikagel). Nemojte progutati spremnik niti njegov sadržaj.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.
Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kuvan

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Kuvan 100 mg prašak za oralnu otopinu

Kuvan 500 mg prašak za oralnu otopinu

sapropterindiklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 100 mg sapropterindiklorida (što odgovara 77 mg sapropterina).

Jedna vrećica sadrži 500 mg sapropterindiklorida (što odgovara 384 mg sapropterina).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Lijek sadrži kalijev citrat (E332). Za dodatne informacije vidjeti uputu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe otopiti. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Vrećice za jednokratnu uporabu.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irška

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/481/004 vrećica od 100 mg
EU/1/08/481/005 vrećica od 500 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kuvan 100 mg
Kuvan 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

VREĆICA 100 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kuvan 100 mg prašak za oralnu otopinu
sapropterindiklorid

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

VREĆICA 500 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kuvan 500 mg prašak za oralnu otopinu
sapropterindiklorid

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kuvan 100 mg tablete za oralnu otopinu sapropterindiklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kuvan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kuvan
3. Kako uzimati Kuvan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kuvan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kuvan i za što se koristi

Kuvan sadrži djelatnu tvar sapropterin koja je sintetska kopija tetrahidrobioptera (BH4), tvari koja se prirodno nalazi u ljudskom tijelu. BH4 je tijelu potreban za pretvaranje aminokiseline koja se naziva fenilalanin u drugu aminokiselinu koja se zove tirozin.

Kuvan se primjenjuje za liječenje hiperfenilalaninemije (HPA) ili fenilketonurije (PKU) u bolesnika svih dobi. HPA i PKU posljedica su prekomjerno visokih koncentracija fenilalanina u krvi koje mogu biti štetne. Kuvan smanjuje koncentraciju fenilalanina u nekih bolesnika koji odgovaraju na BH4 te može pomoći da se količina fenilalanina koja se uzima hranom poveća.

Ovaj se lijek također primjenjuje za liječenje naslijedne bolesti nedostatka BH4 u bolesnika svih dobi, kod kojih tijelo ne može proizvoditi dovoljno BH4. Zbog vrlo niske koncentracije BH4, tijelo ne može koristiti fenilalanin na ispravan način pa njegova koncentracija raste, što dovodi do štetnih učinaka. Kuvan nadomješta BH4 koji tijelo ne može proizvesti te se tako štetni višak fenilalanina u krvi smanjuje i povećava toleranciju na fenilalanin u prehrani.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kuvan

Nemojte uzimati Kuvan

Ako ste alergični na sapropterin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Kuvan, osobito:

- ako imate 65 godina ili više;
- ako imate problema s bubrežima ili jetrom;
- ako ste bolesni. Za vrijeme bolesti posavjetujte se s Vašim liječnikom, jer se u tim razdobljima koncentracije fenilalanina u krvi mogu povećati;
- ako ste skloni konvulzijama.

Za vrijeme liječenja Kuvanom Vaš će liječnik tražiti pretrage krvi kako bi saznao koncentraciju fenilalanina i tirozina i kako bi, po potrebi, prilagodio dozu Kuvana ili Vašu prehranu.

Vaše liječenje dijetom morate nastaviti na način koji je propisao Vaš liječnik. Ne mijenjajte Vašu dijetu bez dogovora s Vašim liječnikom. Čak i ako uzimate Kuvan, možete razviti teška neurološka oštećenja ako Vam razine fenilalanina u krvi nisu dobro kontrolirane. Tijekom liječenja Kuvanom, Vaš liječnik treba nastaviti pratiti razine fenilalanina u Vašoj krvi **kako biste bili sigurni da Vam razina fenilalanina u krvi nije previsoka ili preniska.**

Drugi lijekovi i Kuvan

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito trebate obavijestiti svog liječnika ako uzimate:

- levodopu (za liječenje Parkinsonove bolesti)
- lijekove za liječenje raka (npr. metotreksat)
- lijekove za liječenje bakterijskih infekcija (npr. trimetoprim)
- lijekove koji uzrokuju širenje krvnih žila (kao što je gliceriltrinitrat (GTN), izosorbiddinitrat (ISDN), natrijev nitroprusid (SNP), molsidomin i minoksidil).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste trudni, Vaš liječnik će Vam reći kako prikladno nadzirati koncentracije fenilalanina. Ako one nisu pod strogom kontrolom prije i tijekom trudnoće, to može biti štetno za Vas i Vaše dijete. Smanjeni unos fenilalanina hranom bit će pod nadzorom liječnika prije i tijekom trudnoće.

Ako stroga dijeta ne smanji primjерeno količinu fenilalanina u Vašoj krvi, Vaš liječnik će razmotriti morate li uzimati ovaj lijek.

Ne biste trebali uzimati ovaj lijek ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se djelovanje Kuvana na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Kuvan

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tabletu, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Kuvan

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Doziranje za fenilketonuriju (PKU)

Preporučena početna doza lijeka Kuvan u bolesnika s PKU je 10 mg za svaki kg tjelesne težine. Kuvan uzmite jednom dnevno za vrijeme jela, kako bi se povećala apsorpcija, te svakog dana u isto vrijeme, poželjno ujutro. Liječnik može prilagoditi dozu, obično između 5 i 20 mg dnevno na svaki kilogram tjelesne težine, ovisno o Vašem stanju.

Doziranje za nedostatak BH4

Preporučena početna doza lijeka Kuvan u bolesnika s nedostatkom BH4 je 2 do 5 mg na svaki kilogram tjelesne težine. Kuvan uzimajte za vrijeme jela, radi povećanja apsorpcije lijeka. Podijelite ukupnu dnevnu dozu na 2 ili 3 pojedinačna uzimanja tijekom dana. Liječnik može prilagoditi dozu do 20 mg na svaki kilogram tjelesne težine, ovisno o Vašem stanju.

Tablica ispod pokazuje primjer kako se izračunava odgovarajuća doza

Tjelesna težina (kg)	Broj tableta od 100 mg (doza od 10 mg/kg)	Broj tableta od 100 mg (doza od 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Način primjene

Za bolesnike s PKU, ukupnu dnevnu dozu treba uzimati jednom dnevno, svakog dana u isto vrijeme, poželjno ujutro.

Za bolesnike s nedostatkom BH4, ukupnu dnevnu dozu treba podijeliti na 2 ili 3 doze tijekom dana.

Primjena u svih bolesnika

Stavite propisani broj tableta u čašu ili šalicu s vodom točno onako kako je opisano u dalnjem tekstu i miješajte dok se tablete ne otope.

Otapanje tableta može potrajati nekoliko minuta. Otapanje možete ubrzati ako tablete zdrobite. U otopini mogu ostati vidljive male čestice, ali to neće utjecati na učinkovitost lijeka. Otopinu Kuvana popijte uz obrok, unutar 15 do 20 minuta nakon pripreme otopine.

Nemojte progutati kapsulu sa sredstvom za sušenje koja se nalazi u boci.

Primjena kod bolesnika tjelesne težine iznad 20 kg

Tablete stavite u čašu ili šalicu s vodom (120 do 240 ml) i miješajte dok se tablete ne otope.

Primjena kod djece tjelesne težine do 20 kg

Doza se temelji na tjelesnoj težini, te će se mijenjati kako dijete raste. Liječnik će Vam reći:

- koji je broj tableta Kuvana potreban za jednu dozu
- koja je količina vode potrebna za pripremu jedne doze Kuvana
- koju količinu otopine trebate dati Vašem djetetu kako bi dobilo propisanu dozu.

Vaše dijete mora popiti otopinu uz obrok.

Dajte svom djetetu propisanu količinu otopine unutar 15 do 20 minuta od pripreme otopine. Ako ne uspijete svom djetetu dati dozu unutar 15 do 20 minuta od otapanja tableta, morat ćete pripremiti novu otopinu jer se otopina ne smije primjeniti ako je prošlo više od 20 minuta od pripreme.

Pribor potreban za pripremu i davanje propisane doze Kuvana Vašem djetetu:

- količina tableta Kuvana potrebnih za jednu dozu
- čašica za lijek s mjernim oznakama za 20, 40, 60 i 80 ml
- čaša ili šalica
- mala žlica ili čisti pribor za miješanje
- oralna štrcaljka (s mjernim oznakama po 1 ml) (štrcaljka od 10 ml za primjenu volumena ≤ 10 ml ili štrcaljka od 20 ml za primjenu volumena >10 ml).

Zamolite liječnika da Vam da čašicu za lijek za otapanje tableta i oralnu štrcaljku od 10 ml ili 20 ml, ako ih nemate.

Koraci za pripremu i uzimanje Vaše doze:

- Stavite propisani broj tableta u čašicu za lijek. Natočite određenu količinu vode u čašicu za lijek, prema uputama Vašeg liječnika (npr. liječnik Vam je rekao da uporabite 20 ml za otapanje jedne tablete Kuvana). Provjerite poklapa li se količina tekućine s količinom koju je liječnik rekao da uporabite. Miješajte malom žlicom ili čistim priborom za miješanje sve dok se tablete ne otope.
- Ako Vam je liječnik rekao da primijenite samo dio otopine, uronite vrh oralne štrcaljke u čašicu za lijek. Polako povlačite klip kako biste uvkli količinu koju Vam je rekao liječnik.
- Prenesite otopinu tako što ćete polako potiskivati klip sve dok ne istisnete svu otopinu iz oralne štrcaljke u čašu ili šalicu za primjenu (npr. ako Vam je liječnik rekao da otopite dvije tablete Kuvana u 40 ml vode i djetetu date 30 ml, morat ćete dvaput uporabiti oralnu štrcaljku od 20 ml kako biste izvukli 30 ml (npr. 20 ml + 10 ml) otopine i prenijeli je u čašu ili šalicu za primjenu. Za primjenu volumena \leq 10 ml uporabite oralnu štrcaljku od 10 ml, a za primjenu volumena $>$ 10 ml uporabite oralnu štrcaljku od 20 ml).
- Ako je Vaše dijete premaleno da bi pilo iz čaše ili šalice, možete primijeniti otopinu s pomoću oralne štrcaljke . Izvucite propisani volumen pripremljene otopine iz čašice za lijek i postavite vrh oralne štrcaljke u usta djeteta. Usmjerite vršak oralne štrcaljke prema obrazu djeteta. Polako potiskujte klip, tako da izlazi malo po malo tekućine, sve dok ne date svu otopinu iz oralne štrcaljke.
- Bacite svu preostalu otopinu. Izvadite klip iz tijela oralne štrcaljke . Isperite oba dijela oralne štrcaljke i čašicu za lijek toplom vodom i ostavite ih da se osuše na zraku. Kad oralna štrcaljka bude suha, vratite klip u tijelo štrcaljke. Oralnu štrcaljku i čašicu za lijek spremite za sljedeću uporabu.

Ako uzmete više Kuvana nego što ste trebali

Ako uzmete veću količinu Kuvana od propisane, može doći do nuspojava koje uključuju glavobolju i omaglicu. Ako uzmete veću količinu Kuvana od propisane, odmah se obratite svojem liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Kuvan

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Kuvan

Nemojte prekinuti uzimati Kuvan bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom, jer bi Vam se koncentracije fenilalanina u krvi mogле povećati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Zabilježeno je nekoliko slučajeva alergijskih reakcija (kao kožni osip i ozbiljne reakcije). Njihova učestalost nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Ako imate crvena, svrbljiva, izdignuta područja (koprivnica) na koži, curenje nosa, brz ili nepravilan puls, oticanje jezika i grla, kihanje, piskanje, imate ozbiljne poteškoće pri disanju ili omaglicu, možda imate ozbiljne alergijske reakcije na lijek. Ako primijetite bilo koju navedenu nuspojavu, odmah obavijestite liječnika.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 od 10 osoba)
glavobolja i curenje nosa.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti kod 1 od 10 osoba)

globolja, nabreklost sluznice nosa i začapljeni nos, kašalj, proljev, povraćanje, bolovi u želucu, preniske koncentracije fenilalanina u nalazima krvi, probavne smetnje i osjećaj mučnine (vidjeti dio 2: „Upozorenja i mjere opreza“).

Nepoznate nuspojave (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
gastritis (upala sluznice želuca), ezofagitis (upala sluznice jednjaka).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.** Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kuvan

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kuvan sadrži

- Djelatna tvar je sapropterindiklorid. Jedna tableta sadrži 100 mg sapropterindiklorida (što odgovara 77 mg sapropterina).
- Drugi sastojci su manitol (E421); kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni; krospovidon tip A; askorbatna kiselina (E300); natrijev stearilfumarat i riboflavin (E101).

Kako Kuvan izgleda i sadržaj pakiranja

Kuvan 100 mg tablete za oralnu otopinu su gotovo bijele do svijetložute boje i imaju utisnutu oznaku „177“ na jednoj strani.

Kuvan je dostupan u bocama sa sigurnosnim zatvaračem za djecu sa 30, 120 ili 240 tableta za oralnu otopinu. Svaka boca sadrži mali plastični spremnik sa sredstvom za sušenje (silikagel).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy

County Cork

Irska

Proizvođač

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irška

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kuvan 100 mg prašak za oralnu otopinu

sapropterindiklorid
(sapropterin dihydrochloride)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kuvan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kuvan
3. Kako uzimati Kuvan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kuvan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kuvan i za što se koristi

Kuvan sadrži djelatnu tvar sapropterin koja je sintetska kopija tetrahidrobioptera (BH4), tvari koja se prirodno nalazi u ljudskom tijelu. BH4 je tijelu potreban za pretvaranje aminokiseline koja se naziva fenilalanin u drugu aminokiselinsku koju se zove tirozin.

Kuvan se primjenjuje za liječenje hiperfenilalaninemije (HPA) ili fenilketonurije (PKU) u bolesnika svih dobi. HPA i PKU posljedica su prekomjerno visokih koncentracija fenilalanina u krvi koje mogu biti štetne. Kuvan smanjuje koncentraciju fenilalanina u nekih bolesnika koji odgovaraju na BH4 te može pomoći da se količina fenilalanina koja se uzima hranom poveća.

Ovaj se lijek također primjenjuje za liječenje nasljedne bolesti nedostatka BH4 u bolesnika svih dobi, kod kojih tijelo ne može proizvoditi dovoljno BH4. Zbog vrlo niske koncentracije BH4, tijelo ne može koristiti fenilalanin na ispravan način pa njegova koncentracija raste, što dovodi do štetnih učinaka. Kuvan nadomešta BH4 koji tijelo ne može proizvesti te se tako štetni višak fenilalanina u krvi smanjuje i povećava toleranciju na fenilalanin u prehrani.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kuvan

Nemojte uzimati Kuvan

- ako ste alergični na sapropterin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Kuvan, osobito:

- ako imate 65 godina ili više;
- ako imate problema s bubrezima ili jetrom;
- ako ste bolesni. Za vrijeme bolesti posavjetujte se s Vašim liječnikom, jer se u tim razdobljima koncentracije fenilalanina u krvi mogu povećati;
- ako ste skloni konvulzijama.

Za vrijeme liječenja Kuvanom Vaš će liječnik tražiti pretrage krvi kako bi saznao koncentraciju fenilalanina i tirozina i kako bi, po potrebi, prilagodio dozu Kuvana ili Vašu prehranu.

Vaše liječenje dijetom morate nastaviti na način koji je propisao Vaš liječnik. Ne mijenjajte Vašu dijetu bez dogovora s Vašim liječnikom. Čak i ako uzimate Kuvan, možete razviti teška neurološka oštećenja ako Vam razine fenilalanina u krvi nisu dobro kontrolirane. Tijekom liječenja Kuvanom, Vaš liječnik treba nastaviti pratiti razine fenilalanina u Vašoj krvi **kako biste bili sigurni da Vam razina fenilalanina u krvi nije previsoka ili preniska.**

Drugi lijekovi i Kuvan

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito trebate obavijestiti svog liječnika ako uzimate:

- levodopu (za liječenje Parkinsonove bolesti)
- lijekove za liječenje raka (npr. metotreksat)
- lijekove za liječenje bakterijskih infekcija (npr. trimetoprim)
- lijekove koji uzrokuju širenje krvnih žila (kao što je gliceriltrinitrat (GTN), izosorbiddinitrat (ISDN), natrijev nitroprusid (SNP), molsidomin i minoksidil).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste trudni, Vaš liječnik će Vam reći kako prikladno nadzirati koncentracije fenilalanina. Ako one nisu pod strogom kontrolom prije i tijekom trudnoće, to može biti štetno za Vas i Vaše dijete. Smanjeni unos fenilalanina hranom bit će pod nadzorom liječnika prije i tijekom trudnoće.

Ako stroga dijeta ne smanji primjерeno količinu fenilalanina u Vašoj krvi, Vaš liječnik će razmotriti morate li uzimati ovaj lijek.

Ne biste trebali uzimati ovaj lijek ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se djelovanje Kuvana na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Kuvan sadrži kalij citrat (E332)

Ovaj lijek sadrži 0,3 mmol (12,6 mg) kalija po vrećici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

3. Kako uzimati Kuvan

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Doziranje za fenilketonuriju (PKU)

Preporučena početna doza lijeka Kuvan u bolesnika s PKU je 10 mg za svaki kg tjelesne težine. Kuvan uzmite jednom dnevno za vrijeme jela, kako bi se povećala apsorpcija, te svakog dana u isto vrijeme, poželjno ujutro. Liječnik može prilagoditi dozu, obično između 5 i 20 mg dnevno na svaki kilogram tjelesne težine, ovisno o Vašem stanju.

Doziranje za nedostatak BH4

Preporučena početna doza lijeka Kuvan u bolesnika s nedostatkom BH4 je 2 do 5 mg na svaki kilogram tjelesne težine. Kuvan uzimajte za vrijeme jela, radi povećanja apsorpcije lijeka. Podijelite ukupnu dnevnu dozu na 2 ili 3 pojedinačna uzimanja tijekom dana. Liječnik može prilagoditi dozu do 20 mg na svaki kilogram tjelesne težine, ovisno o Vašem stanju.

Tablica ispod pokazuje primjer kako se izračunava odgovarajuća doza

Tjelesna težina (kg)	Broj vrećica od 100 mg (doza od 10 mg/kg)	Broj vrećica od 100 mg (doza od 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8

Način primjene

Za bolesnike s PKU, ukupnu dnevnu dozu treba uzimati jednom dnevno, svakog dana u isto vrijeme, poželjno ujutro.

Za bolesnike s nedostatkom BH4, ukupnu dnevnu dozu treba podijeliti na 2 ili 3 doze tijekom dana.

Primjena u bolesnika tjelesne težine iznad 20 kg

Morate znati koju vam je dozu praška Kuvan liječnik propisao. Za više doze, Vaš liječnik također može propisati Kuvan 500 mg prašak za oralnu otopinu. Morate znati trebate li uzimati Kuvan 100 mg prašak za oralnu otopinu ili oba lijeka kako biste pripremili svoju dozu.

Vrećice otvorite tek kada ste ih spremni upotrijebiti.

Priprema vrećice(a)

- Vrećicu(e) Kuvan praška za oralnu otopinu otvorite presavijanjem i cijepanjem ili rezanjem točkaste crte u gornjem desnom kutu vrećice.
- Sadržaj vrećice istresite u 120 ml do 240 ml vode. Nakon što Kuvan prašak otopite u vodi, otopina mora biti prozirna, bezbojna do žute boje.

Uzimanje lijeka

- Otopinu popijte unutar 30 minuta.

Primjena kod djece tjelesne težine do 20 kg

Za djecu tjelesne težine do 20 kg upotrebljavajte samo vrećice od 100 mg za pripremu lijeka Kuvan.

Doza se temelji na tjelesnoj težini, te će se mijenjati kako dijete raste. Liječnik će Vam reći:

- koji je broj vrećica od 100 mg Kuvana potreban za jednu dozu
- koja je količina vode potrebna za pripremu jedne doze Kuvana
- koju količinu otopine trebate dati Vašem djetetu kako bi dobilo propisanu dozu.

Vaše dijete otopinu mora popiti uz obrok.

Dajte svom djetetu propisanu količinu otopine unutar 30 minuta od pripreme otopine. Ako ne uspijete svom djetetu dati dozu unutar 30 minuta od otapanja praška, morat ćete pripremiti novu otopinu jer se otopina ne smije primjeniti ako je prošlo više od 30 minuta od pripreme.

Pribor potreban za pripremu i davanje propisane doze Kuvana Vašem djetetu:

- broj vrećica od 100 mg Kuvana potrebnih za jednu dozu
- čašica za lijek s mjernim oznakama za 20, 40, 60 i 80 ml
- čaša ili šalica
- mala žlica ili čisti pribor za miješanje
- oralna štrcaljka (s mjernim oznakama po 1 ml) (šttrcaljka od 10 ml za primjenu volumena ≤ 10 ml ili štrcaljka od 20 ml za primjenu volumena > 10 ml).

Zamolite liječnika da Vam da čašicu za lijek za otapanje praška i oralnu štrcaljku od 10 ml ili 20 ml, ako ih nemate.

Koraci za pripremu i uzimanje Vaše doze:

- Stavite propisani broj vrećica od 100 mg lijeka Kuvan u čašicu za lijek. Natočite određenu količinu vode u čašicu za lijek, prema uputama Vašeg liječnika (npr. liječnik Vam je rekao da uporabite 20 ml za otapanje jedne vrećice Kuvana). Provjerite poklapa li se količina tekućine s količinom koju je liječnik rekao da uporabite. Miješajte malom žlicom ili čistim priborom za miješanje sve dok se prašak ne otopi. Nakon što prašak otopite u vodi, otopina mora biti prozirna, bezbojna do žute boje.
- Ako Vam je liječnik rekao da primijenite samo dio otopine, uronite vrh oralne štrcaljke u čašicu za lijek. Polako povlačite klip kako biste uvukli količinu koju Vam je rekao liječnik.
- Prenesite otopinu tako što ćete polako potiskivati klip sve dok ne istisnete svu otopinu iz oralne štrcaljke u čašu ili šalicu za primjenu (npr. ako Vam je liječnik rekao da otopite dvije vrećice od 100 mg Kuvana u 40 ml vode i djetetu date 30 ml, morat ćete dvaput uporabiti oralnu štrcaljku od 20 ml kako biste izvukli 30 ml (npr. 20 ml + 10 ml) otopine i prenijeli ih u čašu ili šalicu za primjenu. Za primjenu volumena \leq 10 ml uporabite oralnu štrcaljku od 10 ml, a za primjenu volumena $>$ 10 ml uporabite oralnu štrcaljku od 20 ml).
- Ako je Vaše dijete premaleno da bi pilo iz čaše ili šalice, možete primijeniti otopinu s pomoću oralne štrcaljke. Izvucite propisani volumen pripremljene otopine iz čašice za lijek i postavite vrh oralne štrcaljke u usta djeteta. Usmjerite vršak oralne štrcaljke prema obrazu djeteta. Polako potiskujte klip, tako da izlazi malo po malo tekućine, sve dok ne date svu otopinu iz oralne štrcaljke.
- Bacite svu preostalu otopinu. Izvadite klip iz tijela oralne štrcaljke. Isperite oba dijela oralne štrcaljke i čašicu za lijek toplom vodom i ostavite ih da se osuše na zraku. Kad oralna štrcaljka bude suha, vratite klip u tijelo štrcaljke. Oralnu štrcaljku i čašicu za lijek spremite za sljedeću uporabu.

Ako uzmete više Kuvana nego što ste trebali

Ako uzmete veću količinu Kuvana od propisane, može doći do nuspojava koje uključuju glavobolju i omaglicu. Ako uzmete veću količinu Kuvana od propisane, odmah se obratite svojem liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Kuvan

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Kuvan

Nemojte prekinuti uzimati Kuvan bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom, jer bi Vam se koncentracije fenilalanina u krvi mogле povećati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, обратите se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Zabilježeno je nekoliko slučajeva alergijskih reakcija (kao kožni osip i ozbiljne reakcije). Njihova učestalost nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Ako imate crvena, svrbljiva, izdignuta područja (koprivnjača) na koži, curenje nosa, brz ili nepravilan puls, oticanje jezika i grla, kihanje, piskanje, imate ozbiljne poteškoće pri disanju ili omaglicu, možda imate ozbiljne alergijske reakcije na lijek. Ako primijetite bilo koju navedenu nuspojavu, odmah obavijestite liječnika.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 od 10 osoba)
glavobolja i curenje nosa.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti kod 1 od 10 osoba)
globolja, nabreklost sluznice nosa i začapljeni nos, kašalj, proljev, povraćanje, bolovi u želucu, prenische koncentracije fenilalanina u nalazima krvi, probavne smetnje i osjećaj mučnine (vidjeti dio 2: „Upozorenja i mjere opreza“).

Nepoznate nuspojave (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
gastritis (upala sluznice želuca), ezofagitis (upala sluznice jednjaka).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kuvan

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vrećici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kuvan sadrži

- Dijelatna tvar je sapropterindiklorid. Jedna vrećica sadrži 100 mg sapropterindiklorida (što odgovara 77 mg sapropterina).
- Drugi sastojci su manitol (E421); kalijev citrat (E332), sukraloza (E955), askorbatna kiselina (E300).

Kako Kuvan izgleda i sadržaj pakiranja

Prašak za oralnu otopinu je gotovo bijele do svijetložute boje. Prašak je pakiran u vrećice za jediničnu dozu od 100 mg sapropterindiklorida.

Jedna kutija sadrži 30 vrećica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy

County Cork

Irska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kuvan 500 mg prašak za oralnu otopinu

sapropterindiklorid
(sapropterin dihydrochloride)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kuvan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kuvan
3. Kako uzimati Kuvan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kuvan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kuvan i za što se koristi

Kuvan sadrži djelatnu tvar sapropterin koja je sintetska kopija tetrahidrobioptera (BH4), tvari koja se prirodno nalazi u ljudskom tijelu. BH4 je tijelu potreban za pretvaranje aminokiseline koja se naziva fenilalanin u drugu aminokiselinsku koju se zove tirozin.

Kuvan se primjenjuje za liječenje hiperfenilalaninemije (HPA) ili fenilketonurije (PKU) u bolesnika svih dobi. HPA i PKU posljedica su prekomjerno visokih koncentracija fenilalanina u krvi koje mogu biti štetne. Kuvan smanjuje koncentraciju fenilalanina u nekih bolesnika koji odgovaraju na BH4 te može pomoći da se količina fenilalanina koja se uzima hranom poveća.

Ovaj se lijek također primjenjuje za liječenje nasljedne bolesti nedostatka BH4 u bolesnika svih dobi, kod kojih tijelo ne može proizvoditi dovoljno BH4. Zbog vrlo niske koncentracije BH4, tijelo ne može koristiti fenilalanin na ispravan način pa njegova koncentracija raste, što dovodi do štetnih učinaka. Kuvan nadomešta BH4 koji tijelo ne može proizvesti te se tako štetni višak fenilalanina u krvi smanjuje i povećava toleranciju na fenilalanin u prehrani.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kuvan

Nemojte uzimati Kuvan

- ako ste alergični na sapropterin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Kuvan, osobito:

- ako imate 65 godina ili više;
- ako imate problema s bubrežima ili jetrom;
- ako ste bolesni. Za vrijeme bolesti posavjetujte se s Vašim liječnikom, jer se u tim razdobljima koncentracije fenilalanina u krvi mogu povećati;
- ako ste skloni konvulzijama.

Za vrijeme liječenja Kuvanom Vaš će liječnik tražiti pretrage krvi kako bi saznao koncentraciju fenilalanina i tirozina i kako bi, po potrebi, prilagodio dozu Kuvana ili Vašu prehranu.

Vaše liječenje dijetom morate nastaviti na način koji je propisao Vaš liječnik. Ne mijenjajte Vašu dijetu bez dogovora s Vašim liječnikom. Čak i ako uzimate Kuvan, možete razviti teška neurološka oštećenja ako Vam razine fenilalanina u krvi nisu dobro kontrolirane. Tijekom liječenja Kuvanom, Vaš liječnik treba nastaviti pratiti razine fenilalanina u Vašoj krvi **kako biste bili sigurni da Vam razina fenilalanina u krvi nije previsoka ili preniska**.

Drugi lijekovi i Kuvan

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito trebate obavijestiti svog liječnika ako uzimate:

- levodopu (za liječenje Parkinsonove bolesti)
- lijekove za liječenje raka (npr. metotreksat)
- lijekove za liječenje bakterijskih infekcija (npr. trimetoprim)
- lijekove koji uzrokuju širenje krvnih žila (kao što je gliceriltrinitrat (GTN), izosorbiddinitrat (ISDN), natrijev nitroprusid (SNP), molsidomin i minoksidil).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste trudni, Vaš liječnik će Vam reći kako prikladno nadzirati koncentracije fenilalanina. Ako one nisu pod strogom kontrolom prije i tijekom trudnoće, to može biti štetno za Vas i Vaše dijete. Smanjeni unos fenilalanina hranom bit će pod nadzorom liječnika prije i tijekom trudnoće.

Ako stroga dijeta ne smanji primjereni količinu fenilalanina u Vašoj krvi, Vaš liječnik će razmotriti morate li uzimati ovaj lijek.

Ne biste trebali uzimati ovaj lijek ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se djelovanje Kuvana na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Kuvan sadrži kalij citrat (E332)

Ovaj lijek sadrži 1,6 mmol (62,7 mg) kalija po vrećici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

3. Kako uzimati Kuvan

Kuvan od 500 mg je namijenjen samo za primjenu u bolesnika tjelesne težine iznad 25 kg.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Doziranje za fenilketonuriju (PKU)

Preporučena početna doza lijeka Kuvan u bolesnika s PKU je 10 mg za svaki kg tjelesne težine. Kuvan uzmite jednom dnevno za vrijeme jela, kako bi se povećala apsorpcija, te svakog dana u isto vrijeme, poželjno ujutro. Liječnik može prilagoditi dozu, obično između 5 i 20 mg dnevno na svaki kilogram tjelesne težine, ovisno o Vašem stanju.

Doziranje za nedostatak BH4

Preporučena početna doza lijeka Kuvan u bolesnika s nedostatkom BH4 je 2 do 5 mg na svaki kilogram tjelesne težine. Kuvan uzimajte za vrijeme jela, radi povećanja apsorpcije lijeka. Podijelite ukupnu dnevnu dozu na 2 ili 3 pojedinačna uzimanja tijekom dana. Liječnik može prilagoditi dozu do 20 mg na svaki kilogram tjelesne težine, ovisno o Vašem stanju.

Način primjene

Za bolesnike s PKU, ukupnu dnevnu dozu treba uzimati jednom dnevno, svakog dana u isto vrijeme, poželjno ujutro.

Za bolesnike s nedostatkom BH4, ukupnu dnevnu dozu treba podijeliti na 2 ili 3 doze tijekom dana.

Morate znati koju vam je dozu praška Kuvan liječnik propisao. Za točnu dozu, Vaš liječnik također može propisati Kuvan 100 mg prašak za oralnu otopinu. Morate znati trebate li uzimati samo Kuvan 500 mg prašak za oralnu otopinu ili oba lijeka kako biste pripremili svoju dozu. Vrećice otvorite tek kada ste ih spremni upotrijebiti.

Priprema vrećice(a)

- Vrećicu(e) Kuvan praška za oralnu otopinu otvorite presavijanjem i cijepanjem ili rezanjem točkaste crte u gornjem desnom kutu vrećice.
- Sadržaj vrećice istresite u 120 ml do 240 ml vode. Nakon što prašak otopite u vodi, otopina mora biti prozirna, bezbojna do žute boje.

Uzimanje lijeka

- Otopinu popijte unutar 30 minuta.

Ako uzmete više Kuvana nego što ste trebali

Ako uzmete veću količinu Kuvana od propisane, može doći do nuspojava koje uključuju glavobolju i omaglicu. Ako uzmete veću količinu Kuvana od propisane, odmah se obratite svojem liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Kuvan

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Kuvan

Nemojte prekinuti uzimati Kuvan bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom, jer bi Vam se koncentracije fenilalanina u krvi mogle povećati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Zabilježeno je nekoliko slučajeva alergijskih reakcija (kao kožni osip i ozbiljne reakcije). Njihova učestalost nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Ako imate crvena, svrbljiva, izdignuta područja (koprivnjača) na koži, curenje nosa, brz ili nepravilan puls, oticanje jezika i grla, kihanje, piskanje, imate ozbiljne poteškoće pri disanju ili omaglicu, možda imate ozbiljne alergijske reakcije na lijek. Ako primijetite bilo koju navedenu nuspojavu, odmah obavijestite liječnika.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 od 10 osoba)
glavobolja i curenje nosa.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti kod 1 od 10 osoba)

grlobolja, nabreklost sluznice nosa i začepjeni nos, kašalj, proljev, povraćanje, bolovi u želucu, preniske koncentracije fenilalanina u nalazima krvi, probavne smetnje i osjećaj mučnine (vidjeti dio 2: „Upozorenja i mjere opreza“).

Nepoznate nuspojave (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) gastritis (upala sluznice želuca), ezofagitis (upala sluznice jednjaka).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljinjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kuvan

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vrećici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kuvan sadrži

- Djetalna tvar je sapropterindiklorid. Jedna vrećica sadrži 500 mg sapropterindiklorida (što odgovara 384 mg sapropterina).
- Drugi sastojci su manitol (E421); kalijev citrat (E332), sukraloza (E955), askorbatna kiselina (E300).

Kako Kuvan izgleda i sadržaj pakiranja

Prašak za oralnu otopinu je gotovo bijele do svijetložute boje. Prašak je pakiran u vrećice s jediničnom dozom od 500 mg sapropterindiklorida.

Jedna kutija sadrži 30 vrećica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy

County Cork

Irska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.