

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kuvan 100 mg oldódó tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg szapropterin-dihidroklorid oldódó tablettánként (ami 77 mg szapropterinnek felel meg).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldódó tabletta

Fehéres vagy világossárga oldódó tabletta, egyik oldalán 177 jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Kuvan a hyperphenylalaninaemia (HPA) kezelésére javallott phenylketonuriában (PKU) szenvedő felnőttek és bármilyen életkorú gyermekek számára, akik bizonyítottan reagálnak erre a kezelésre (lásd 4.2 pont).

A Kuvan alkalmazása azoknál a tetrahidrobiopterin (BH4) hiányban szenvedő felnőtteknél és bármely korcsoportba tartozó gyermeknél is javallott a hyperphenylalaninaemia (HPA) kezelésére, akik bizonyítottan reagálnak erre a kezelésre (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Kuvan-kezelést a PKU- és a BH4-hiány kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdeni és felügyelni.

A gyógyszer szedése során a vér fenilalaninszintjének megfelelő beállítása és a kiegyensúlyozott tápanyagbevitel biztosítása érdekében az étrend fenilalanin-tartalmára és a teljes fehérjefogyasztásra tudatosan oda kell figyelni.

Mivel a PKU- vagy BH4-hiány miatt bekövetkező HPA krónikus állapot, a Kuvan tartós használatra való, amennyiben egyszer kimutatták, hogy a beteg a készítményre reagál (lásd 5.1 pont).

Adagolás

PKU

PKU-ban szenvedő felnőttek és gyermekek számára a Kuvan kezdő adagja naponta egyszer 10 mg/ttkg. Az orvos által meghatározott adag a megfelelő fenilalanin-vérszint elérése és fenntartása érdekében módosulhat; általában 5 és 20 mg/ttkg/nap között mozog.

BH4-hiány

BH4-hiányban szenvedő felnőttek és gyermekek számára a Kuvan kezdő adagja naponta összesen 2 - 5 mg/ttkg. Az adag akár összesen 20 mg/ttkg/nap dóziséig emelhető.

A Kuvan 100 mg-os tablettá formájában kerül forgalomba. A testtömeg alapján számított napi adagot a 100 legközelebbi többszörösére kell kerekíteni. Például, ha a számított adag 401 – 450 mg, akkor azt lefelé, 400 mg-ra kell kerekíteni, ami 4 tablettának felel meg. Ha a számított adag 451 – 499 mg, akkor azt felfelé, 500 mg-ra kell kerekíteni, ami 5 tablettának felel meg.

Adagolás beállítása

A szapropterinnel végzett kezelés a vér fenilalaninszintjét a kívánt terápiás szint alá csökkentheti. A vér fenilalaninszintjének a kívánt terápiás tartományba kerülése és ott tartása érdekében a Kuvan adagjának a beállítására vagy az étrendi fenilalanin-bevitel módosítására lehet szükség.

Különösen gyermekeknél a kezelőorvos utasításai szerint a vér fenilalanin- és tirozinszintjét minden egyes dózismódosítás után egy-két héttel ellenőrizni, majd azt követően rendszeresen monitorozni kell.

Amennyiben a Kuvan-kezelés során a vér fenilalaninszintjének nem megfelelő szabályozása figyelhető meg, akkor a Kuvan adag módosításának mérlegelése előtt ellenőrizni kell, hogy a beteg mennyire tartotta be az előírt kezelést és a diétát.

A Kuvan-kezelést csak orvosi ellenőrzés mellett szabad megszakítani. Gyakoribb ellenőrzésre lehet szükség, mivel a vér fenilalaninszintje emelkedhet. A vér fenilalaninszintjének a kívánt terápiás tartományban történő tartása érdekében az étrend módosítására lehet szükség.

A terápiás válasz meghatározása

Gyermekeknél a kezelés a lehető legkorábban történő elkezdése alapvető fontosságú az idegrendszeri betegségek irreverzibilis klinikai manifesztációinak, felnőtteknél a kognitív deficit és a pszichiátriai betegségek tartósan emelkedett fenilalanin-vérszintek következtében kialakuló megjelenésének elkerülése érdekében.

A gyógyszerre adott választ a fenilalanin-vérszint csökkenése határozza meg. A vér fenilalaninszintjét a Kuvan alkalmazása előtt, majd a javasolt kezdő dózissal végzett 1 hetes használat után ellenőrizni kell. Amennyiben a vér fenilalaninszint nem csökken megfelelően, akkor az adag a vér fenilalaninszint egy hónapon át tovább folytatott hetenkénti ellenőrzése mellett hetente, legfeljebb napi 20 mg/ttkg-os adagig emelhető. Ebben az időszakban az étrendből származó fenilalanin-bevitelt állandó szinten kell tartani.

A kielégítő terápiás válasz definíciója, hogy a vér fenilalaninszint ≥ 30 százalékkal csökken vagy az adott betegben eléri a kezelőorvos által meghatározott terápiás fenilalanin-vérszint célértéket. Nem reagálóknak tekintendők azok a betegek, akik a leírt egyhónapos tesztperiódus alatt ezt a válaszsztintet nem érik el. Ezek a betegek nem kezelhetők a Kuvannal, a Kuvan alkalmazását pedig le kell állítani.

Amennyiben megállapították azt a tényt, hogy a beteg a gyógyszerre reagál, akkor az adag a terápiára adott válasz alapján a napi 5 – 20 mg/ttkg közötti dózistartományban változtatható.

Minden dózismódosítás után egy vagy két héttel, majd azt követően gyakorta a vér fenilalanin- és tirozinszintjének mérése javasolt a kezelőorvos irányítása mellett.

A Kuvannal kezelt betegeknek ezután is fenilalaninban szegény étrendet kell betartaniuk, és klinikai állapotukat rendszeresen ellenőrizni kell (például ellenőrizni kell a vér fenilalanin- és tirozinszintjét, a tápanyagbevitelt és a pszichomotoros fejlődést).

Különleges betegcsoport

Idősek

A Kuvan biztonságosságát és hatásosságát 65 évesnél idősebb betegek esetében nem igazolták. Körültekintően kell eljárni, ha a gyógyszert idős betegeknek írják fel.

Vese- vagy májkárosodás

A Kuvan biztonságosságát és hatásosságát vese- vagy májelégtelenségben szenvedő betegeknek nem igazolták. Körültekintően kell eljárni, ha a gyógyszert ilyen betegeknek írják fel.

Gyermekek és serdülők

Az adagolás mind a felnőttek, mind a gyermekek és serdülők esetében megegyező.

Az alkalmazás módja

A Kuvan tablettákat a felszívódás elősegítése érdekében étkezés közben kell bevenni.

A PKU-ban szenvedő betegeknél a Kuvant napi egyszeri adagként kell alkalmazni, minden egyes nap ugyanabban az időpontban, lehetőleg reggel.

BH4-hiányban szenvedő betegek osszák szét a teljes napi adagot 2-3 kisebb adagra, melyet a nap folyamán vegyenek be.

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a tartályban lévő nedvszívó kapszulát ne nyeljék le.

A felírt számú tablettát egy pohár vagy egy csésze vízbe kell tenni és kevergetni kell addig, amíg fel nem oldódik. A tabletták feloldódása néhány percig is eltarthat. A tabletták gyorsabb oldódása érdekében a tabletták összetörhetők. Az oldatban esetleg apró részecskék láthatóak, de ezek nem fogják befolyásolni a gyógyszerkészítmény hatékonyságát. Az oldatot 15 – 20 percen belül meg kell inni.

20 kg-nál nagyobb testtömegű betegek

A felírt számú tablettát egy 120 – 240 ml-nyi vízzel töltött pohárba vagy csészébe kell tenni és kevergetni kell addig, amíg fel nem oldódik.

Legfeljebb 20 kg-os testtömegű gyermekek

A Kuvan csomag nem tartalmazza a legfeljebb 20 kg-os testtömegű gyermekek számára történő adagoláshoz szükséges mérőeszközöket (azaz a 20, 40, 60, 80 ml-es beosztásokkal ellátott adagoló poharat és az 1 milliliteres beosztásokkal ellátott 10 ml-es és 20 ml-es szájfecskendőt). Ezekkel az eszközökkel ellátják a veseszűletett anyagcsere-rendellenességekre szakosodott gyermekgyógyászati központokat, így ők biztosítani tudják azokat a betegek gondozói számára.

Az adagtól (mg/kg/nap-ban megadva) függően a megfelelő számú tablettát az 1-4. táblázatban feltüntetett mennyiségű vízben kell feloldani, amelyhez a beadandó oldat térfogatát az előírt teljes napi adagnak megfelelően kell kiszámolni. A 2, 5, 10, illetve 20 mg/kg/nap adaghoz előírt számú tablettát egy csészébe kell tenni (amelyen be van jelölve a 20, 40, 60 és 80 ml-nek megfelelő beosztás) az 1-4. táblázatban feltüntetett mennyiségű vízzel együtt, és feloldódásig keverni kell.

Amennyiben ennek az oldatnak csak egy részét kell beadni, szájfecskendőt kell alkalmazni a beadandó oldat térfogatának felszívásához. Az oldatot ezután a gyógyszer beadásához használt másik adagoló pohárba lehet átadagolni. Csecsemőknél szájfecskendő is használható. Legfeljebb 10 ml-es mennyiség alkalmazásához 10 ml-es szájfecskendőt, 10 ml-nél nagyobb mennyiség alkalmazásához pedig 20 ml-es szájfecskendőt kell használni.

1. táblázat: A napi 2 mg/kg-os adagra vonatkozó adagolási táblázat legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek esetében

Testtömeg (kg)	Teljes adag (mg/nap)	Feloldandó tabletták száma (csak 100 mg-os hatáserősség)	Oldódási térfogat (ml)	Az alkalmazandó oldat térfogata (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

*A napi teljes dózis mennyiségét jelöli.

Öntse ki a fel nem használt oldatot a tabletták feloldását követő 20 percen belül.

2. táblázat: A napi 5 mg/kg-os adagra vonatkozó adagolási táblázat legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek esetében

Testtömeg (kg)	Teljes adag (mg/nap)	Feloldandó tabletták száma (csak 100 mg-os hatáserősség)	Oldódási térfogat (ml)	Az alkalmazandó oldat térfogata (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

*A napi teljes dózis mennyiségét jelöli.

Öntse ki a fel nem használt oldatot a tabletták feloldását követő 20 percen belül.

3. táblázat: A napi 10 mg/kg-os adagra vonatkozó adagolási táblázat legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek esetében

Testtömeg (kg)	Teljes adag (mg/nap)	Feloldandó tabletták száma (csak 100 mg-os hatáserősség)	Oldódási térfogat (ml)	Az alkalmazandó oldat térfogata (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

*A napi teljes dózis mennyiségét jelöli.

Öntse ki a fel nem használt oldatot a tabletták feloldását követő 20 percen belül.

4. táblázat: A napi 20 mg/kg-os adagra vonatkozó adagolási táblázat legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek esetében

Testtömeg (kg)	Teljes adag (mg/nap)	Feloldandó tabletták száma (csak 100 mg-os hatáserősség)	Oldódási térfogat (ml)	Az alkalmazandó oldat térfogata (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

*A napi teljes dózis mennyiségét jelöli.

Öntse ki a fel nem használt oldatot a tablettá feloldását követő 20 percen belül.

A tisztításhoz ki kell venni a dugattyút a szájfecskendő hengeréből. Meleg vízzel el kell mosni a szájfecskendő mindkét részét és az adagolópotharát, és hagyni kell a levegőn megszáradni. Miután a szájfecskendő megszáradt, vissza kell tenni a dugattyút a hengerbe. A szájfecskendőt és az adagolópotharát a következő használatig el kell tenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A táplálékkal történő fenilalanin-bevitel

A Kuvannal kezelt betegeknek korlátozott fenilalanin tartalmú étrendet kell betartaniuk és klinikai állapotukat rendszeresen értékelni kell (így monitorozni kell a vér fenilalanin- és tirozinszintjét, a tápanyagbevitelt és a pszichomotoros fejlődést).

A vér alacsony fenilalanin- és tirozinszintje

A fenilalanin-tirozin-dihidroxi-L-fenilalanin (DOPA) anyagcsere-útvonal tartósan fennálló vagy ismétlődő diszfunkciója a szervezetben hiányos fehérje- és neurotranszmitter-szintézishez vezethet. Az idegrendszer fejlődési zavarai társult, ha a csecsemő tartósan alacsony vér fenilalanin- és tirozinszintnek volt kitéve. A vér fenilalanin- és tirozinszintjének, valamint a tápanyagegyensúly megfelelő kontrolljának biztosítása érdekében a Kuvan szedésének ideje alatt a táplálékkal bevitt fenilalanin és összfehérje mennyiségére oda kell figyelni.

Egészségügyi problémák

Megbetegedések esetén javasolt az orvossal való konzultáció, mivel a vér fenilalaninszintje emelkedhet.

Görcsökkel járó betegségek

Fokozott körültekintéssel kell eljárni, amennyiben a Kuvant levodopával kezelt beteg számára írják fel. BH4-hiányban szenvedő betegeknél a levodopa és szapropterin együttes alkalmazásakor görcsöket, a görcsök exacerbációját, fokozott izgatottságot és ingerlékenységet figyeltek meg (lásd 4.5 pont).

A kezelés megszakítása

A kezelés megszakítása után előfordulhat rebound jelenség, azaz a vér fenilalaninszintjének kezelés előtti értéket meghaladó szintre történő emelkedése.

Nátrium-tartalom

A gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Bár a dihidrofolsav-reduktáz gátlók (pl. metotrexát, trimetoprim) egyidejű alkalmazását nem vizsgálták, ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a BH4 metabolizmust. Óvatosság javasolt, amennyiben a Kuvan szedése alatt ilyen gyógyszereket használnak.

A BH4 a nitrogén-oxid szintetáz enzim egyik kofaktora. Óvatosság javasolt minden olyan esetben, amikor a Kuvan egyidejűleg adják olyan gyógyszerekkel (beleértve a lokálisan alkalmazott készítményeket is), melyek értágulatot okoznak a nitrogén-oxid (NO) metabolizmusának vagy hatásának befolyásolásával. Ide tartoznak a klasszikus NO donorok (pl. glicerin-trinitrát (GTN), izoszorbid-dinitrát (ISDN), nitroprusszid-nátrium (SNP), molszidomin), az 5-ös típusú foszfodiészteráz (PDE-5) gátlók és a minoxidil.

Körültekintően kell eljárni, amennyiben Kuvan-t írnak fel levodopával kezelt betegek számára. BH4-hiányban szenvedő betegeknél a levodopa és szapropterin együttes alkalmazásakor görcsrohamokat, a görcsrohamok exacerbációját, fokozott izgatottságot és ingerlékenységet figyeltek meg.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szapropterin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre, amely magában foglalja a Kuvan-ra vonatkozó KAMPER és PKUDOS adatbázisok adatait. Az adatok túl korlátozottak malformatív vagy föto/neonatalis toxikus hatás igazolásához. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A kontrollálatlan anyai fenilalaninszintek az értelmi fogyatékoság, a microcephalia, a szívfejlődési rendellenességek, valamint növekedésbeli visszamaradás és a facialis dysmorphia nagy incidenciájával járnak az utódoknál. Az anyai vér fenilalaninszintjét ezért a terhesség előtt és alatt szorosan ellenőrizni kell. Ennél a betegcsoportnál az elsőként választandó kezelés a táplálékkal történő fenilalanin-bevitel korlátozása a terhesség előtt és alatt, orvosi felügyelet mellett.

A Kuvan adását csak abban az esetben szabad mérlegelni, ha a szigorú diétás kezelés nem csökkenti kielégítően a vér fenilalaninszintjét. Szapropterin terhes nőknek történő rendelésekor elővigyázatossággal kell eljárni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szapropterin vagy a szapropterin metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A Kuvan alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

Preklinikai vizsgálatok során nem észlelték a szapropterin hím vagy nőtény termékenységre gyakorolt hatását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kuvan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Kuvannal kapcsolatos klinikai vizsgálatok során a szapropterin-dihidrokloriddal (5 – 20 mg/ttkg/nap adagban) kezelt 579, 4 éves és idősebb beteg körülbelül 35%-ánál észleltek mellékhatásokat. A leggyakrabban fejfájásról és orrfolyásról számoltak be.

Egy további klinikai vizsgálatban szapropterin-dihidrokloriddal (10 vagy 20 mg/ttkg/nap) kezelt 27, 4 év alatti gyermek körülbelül 30%-ánál tapasztaltak mellékhatásokat. A leggyakrabban jelentett mellékhatás a „csökkent aminosavszint” (hypophenylalaninaemia), a hányás, valamint a rhinitis volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Kuvannal végzett kulcsfontosságú (pivótális) klinikai vizsgálatok során, valamint a Kuvan forgalomba hozatalát követően szerzett tapasztalatok alapján az alábbi mellékhatásokat azonosították.

A következőkben használt gyakorisági terminológiára az alábbi definíciók érvényesek:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: Túlérzékenységi reakciók (a súlyos allergiás reakciókat is beleértve) és kiütések

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Gyakori: Hypophenylalaninaemia

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Fejfájás

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Orrfolyás

Gyakori: Garat- és gégefájdalom, orrdugulás, köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: Hasmenés, hányás, hasi fájdalom, dyspepsia, nausea
Nem ismert: Gastritis, oesophagitis

Gyermekek és serdülők

Gyermekek esetében a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága lényegében hasonló volt a felnőtteknél tapasztaltakhoz.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

A szapropterin-dihidroklorid javasolt maximális 20 mg/kg/nap adagot meghaladó dózisban való alkalmazása után fejfájásról és szédülésről számoltak be. A túlادagolás kezelésének a tünetekre kell irányulnia. A QT-intervallum rövidülését (-8,32 msec) mutatták ki egy 100 mg/ttkg-os, egyszeri, terápiás dózis felett végzett vizsgálatban (az ajánlott dózis 5-szöröse). Ezt olyan betegek kezelésénél kell figyelembe venni, akik korábban megrövidült QT-intervallummal rendelkeztek (például familiáris rövid QT-szindrómás betegek esetében).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, ATC kód: A16AX07

Hatásmechanizmus

A hyperphenylalaninaemiát (HPA) a vér fenilalaninszint kóros emelkedése alapján diagnosztizálják. Általában (phenylketonuria, PKU esetén) a fenilalanin-hidroxiláz enzimet vagy (BH4-hiány esetén) a 6R-tetrahidrobiopterin (6R-BH4) bioszintézisében vagy regenerációjában szerepet játszó enzimeket kódoló géneket érintő autoszomális recesszív mutációk okozzák. A BH4-hiány olyan betegségek csoportja, melyeket a BH4 bioszintézisében vagy újrahasznosításában részt vevő öt enzimet kódoló gének közül az egyiket érintő mutációk vagy deléciók okoznak. A fenilalanin egyik esetben sem alakítható át hatékonyan tirozin aminosavvá, melynek következtében a vérben a fenilalaninszint megemelkedik.

A szapropterin a fenilalanin-, tirozin- és triptofán-hidroxilázok egyik természetes előforduló kofaktorának, a 6R-BH4-nek szintetikus változata.

A Kuvan alkalmazásának elméleti alapja BH4-re reagáló PKU-ban szenvedő betegeknél a hibás fenilalanin-hidroxiláz csökkent aktivitásának fokozása és így a fenilalanin oxidatív anyagcseréjének fokozása vagy helyreállítása olyan mértékben, ami elégséges ahhoz, hogy a vér fenilalaninszintje csökkenjen vagy ne változzon; illetve a fenilalanin további felhalmozódásának megakadályozása vagy csökkentése; valamint az étrendben lévő fenilalanin iránti tolerancia fokozása. BH4-hiányos betegeknél a Kuvan alkalmazásának elméleti alapja a csökkent BH4-szintek helyreállítása és így a fenilalanin-hidroxiláz aktivitásának helyreállítása.

Klinikai hatásosság

A Kuvan esetében végzett III. fázisú klinikai fejlesztési program részeként két randomizált placebokontrollos vizsgálatot végeztek PKU-ban szenvedő betegek bevonásával. Ezen vizsgálatok eredménye kimutatta, hogy a Kuvan hatékonyan csökkent a vér fenilalaninszintjét és javítja az étkezéssel bevitt fenilalanin iránti toleranciát.

A 10 mg/ttkg/nap adagban adott szapropterin-dihidroklorid a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a vér fenilalaninszintjét 88 olyan, nem megfelelően beállított PKU-s személynél, akiknél a szűréskor emelkedett volt a vér fenilalaninszintje. Kiinduláskor a vér fenilalaninszintje a Kuvannal és a placebóval kezelt csoportokban hasonló volt: (átlag±szórás) sorrendben $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$, illetve $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. A kezdeti értékről a vizsgálati időszak 6. hetének a végére a szapropterin-dihidrokloriddal kezelt csoportban ($n=41$) a csökkenés mértéke (átlag±szórás) $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ volt, míg a placebocsoportban $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ volt az emelkedés ($n=47$) ($p < 0,001$). Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a vér fenilalaninszintje $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ volt, a vizsgálati időszak 6. hetének a végére a szapropterinnel kezelt betegek 41,9%-ánál (13/31), míg a placebóval kezelték 13,2%-ánál (5/38) volt a vér fenilalaninszintje $< 600 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,012$).

Egy másik, 10-hetes placebokontrollos vizsgálatban 45 olyan PKU-s beteg vett részt, akiknél a vér fenilalaninszintjét tartósan fenilalaninban szegény étrenddel állították be (a beválasztáskor a vér fenilalaninszintje $\leq 480 \mu\text{mol/l}$). A betegeket 3:1 arányban randomizálták napi 20 mg/ttkg szapropterin-hidrokloriddal ($n=33$) vagy placebóval ($n=12$) kezelt csoportokba. Három hétig tartó, napi 20 mg/ttkg szapropterinnel végzett kezelést követően a vér fenilalaninszintje szignifikánsan csökkent. Ebben a csoportban a vér kiindulási fenilalaninszintjéhez képest a csökkenés mértéke (átlag±szórás) $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ volt ($p < 0,001$). Három hét után a szapropterinnel és a placebóval kezelt csoportok egyaránt korlátozott fenilalanin tartalmú étrenden maradtak és az étrendi fenilalanin-bevitelt standardizált fenilalanin tartalmú kiegészítőkkel fokozták vagy csökkentették, azzal a céllal, hogy a vér fenilalaninszintje $360 \mu\text{mol/l}$ alatt legyen. A szapropterinnel kezelt csoportban a táplálékkal bevitt fenilalaninnal szembeni tolerancia lényegesen eltérő volt a placebocsoportban észlelthez képest. Az étrendi fenilalanin tolerancia növekedése a napi 20 mg/ttkg szapropterin-hidrokloriddal kezelt csoportban (átlag±szórás) $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/ttkg/nap}$ volt, szemben a placebóval kezelt csoportban észlelt $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/ttkg/nap}$ ($p=0,006$) értékkel. A napi 20 mg/ttkg szapropterin-hidrokloriddal kezelt csoportban a kezelés ideje alatt az étrendben levő összes fenilalanin iránti tolerancia (átlag±szórás) értéke $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/ttkg/nap}$ volt, szemben a kezelés előtti $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/ttkg/nap}$ értékkel.

Gyermekek

A Kuvan biztonságosságát, hatásosságát és populációs farmakokinetikáját 7 év alatti gyermekeknél két nyílt elrendezésű vizsgálat során értékelték.

Az első vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, kontrollos vizsgálat volt, amelybe olyan 4 év alatti gyermekeket vontak be, akiknél igazolták a PKU diagnózisát.

Az 56, 4 év alatti PKU-s gyermeket 1:1 arányban randomizálták napi 10 mg/kg Kuvan és mellette csökkentett fenilalanin-tartalmú étrend ($n=27$) alkalmazására, illetve csökkentett fenilalanin-tartalmú étrend önmagában történő alkalmazására ($n=29$) a 26 hetes vizsgálati időszak alatt.

Az volt a cél, hogy a 26 hetes vizsgálati időszak során az étrenddel bevitt mennyiség ellenőrzésével minden betegnél a $120\text{--}360 \mu\text{mol/l}$ -es tartományon belül (a meghatározás szerint $\geq 120\text{--}<360 \mu\text{mol/l}$) tartsák a vér fenilalaninszintjét. Amennyiben a beteg fenilalanin-toleranciája körülbelül 4 hét elteltével nem nőtt több mint 20%-kal a kiindulási értékhez képest, akkor a Kuvan adagját egy lépésben napi 20 mg/kg-ra emelték.

A vizsgálat eredményei azt igazolták, hogy napi 10 vagy 20 mg/kg Kuvan adagolása csökkentett fenilalanin-tartalmú étrend mellett statisztikailag szignifikáns javuláshoz vezet az étrenddel bevitt fenilalanin-toleranciában a csökkentett fenilalanin tartalmú étrend önmagában történő alkalmazásához

képest, miközben a vér fenilalaninszintje a céltartományban (≥ 120 - <360 $\mu\text{mol/l}$) maradt. A korrigált átlagos étrendi fenilalanin-tolerancia a Kuvan-t csökkentett fenilalanin tartalmú étrend mellett alkalmazó csoportban napi 80,6 mg/kg volt, ami statisztikailag szignifikánsan magasabb ($p<0,001$), mint a csökkentett fenilalanin-tartalmú étrendet önmagában alkalmazó kezelési csoportban tapasztalt, korrigált átlagos étrendi fenilalanin-tolerancia (napi 50,1 mg/kg). A klinikai vizsgálat kiterjesztett időszakában a Kuvan-kezelés mellett csökkentett fenilalanin-tartalmú étrendet alkalmazó betegeknél fennmaradt az étkezéssel bevitt fenilalanin iránti tolerancia. Több mint 3,5 évig tartó kedvező hatás volt kimutatható.

A második vizsgálat egy multicentrikus, nem kontrollós, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melyben a csökkentett fenilalanin-tartalmú étrend mellett 20 mg/kg/nap dózisban alkalmazott Kuvan biztonságosságát és a neurokognitív funkció fenntartására gyakorolt hatását értékelték a vizsgálatba való belépéskor 7. életévet be nem töltött, PKU-ban szenvedő gyermekeknél. A vizsgálat első (4 hetes) részében a betegek Kuvanra adott válaszát vizsgálták; a második rész (legfeljebb 7 éven át tartó utánkövetés) során a neurokognitív funkciókat értékelték az életkornak megfelelő mérőeszközökkel, illetve nyomon követték a hosszú távú biztonságosságot a Kuvanra választ adó betegeknél. A már korábban is fennálló neurokognitív zavarral rendelkező ($\text{IQ}<80$) betegeket kizárták a vizsgálatból. Az első részbe 93, a második részbe pedig 65 beteget vontak be, melyből 49 beteg (75%) teljesítette a vizsgálatot, közülük pedig 27 (42%) esetén mértek teljeseszt-IQ-t (FSIQ) a 7. évben.

A diétás ellenőrzés fő mutatói minden korosztálynál a vizsgálat minden pontján 133 $\mu\text{mol/l}$ és 375 $\mu\text{mol/l}$ közötti fenilalanin-vérszintet mutattak. A kiinduláskor mért Bayley-III (102, SD=9,1, n=27), WPPSI-III (101, SD=11, n=34) és WISC-IV (113, SD=9,8, n=4) átlagpontoszámok a normatív populációra jellemző átlagos tartományba estek.

Azon 62 betegnél, akiknél legalább két FSIQ-értékelést végeztek, 95%-os alsó konfidenciakorlát mellett az átlagos változás egy kétéves átlagidőszakon belül $-1,6$ pont volt, ami beleesik a klinikailag várt ± 5 pontos variációtartományba. Semmilyen egyéb nemkívánatos reakciót nem azonosítottak a Kuvan tartós, átlagosan 6,5 éven át tartó használata során a vizsgálatba való belépéskor 7. életévet be nem töltött gyermekeknél.

4 évesnél fiatalabb BH4-hiányos gyermekeknél korlátozott számú vizsgálat történt ugyanezen hatóanyag (szapropterin) másik gyógyszerformájával vagy egy nem törzskönyvezett BH4 készítménnyel.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A feloldott tabletták alkalmazása után a szapropterin felszívódik és éhomi állapotban az adag bevitelét követően 3-4 órával éri el a vérben az átlagos maximális koncentrációt (c_{max}). A szapropterin felszívódásának sebességét és mértékét az étel befolyásolja. A szapropterin felszívódása az éhomi állapothoz képest nagyobb mértékű magas zsír- és energiatartalmú étkezés után, amelynek eredményeként az alkalmazást követően 4-5 órával 40-85%-kal nagyobb átlagos maximális vérszint alakul ki.

Az abszolút biohasznosulás vagy emberben a szájon át történő alkalmazást követő biohasznosulás mértéke nem ismert.

Eloszlás

A teljes és a redukált biopterin koncentrációk értékelése alapján nem klinikai vizsgálatokban a szapropterin döntően a vese, a mellékvese és a máj állományában oszlott meg. Patkányban a radioaktív izotóppal jelölt szapropterin intravénás alkalmazása után a magzatokban is kimutattak radioaktivitást. Patkányban kimutatták, hogy intravénásan beadva a biopterin egészében kiválasztódik az anyatejjel. Patkányban 10 mg/ttkg szapropterin-dihidroklorid szájon át történő alkalmazása esetén nem figyeltek meg az össz biopterin-koncentrációk emelkedést sem a magzatban, sem az anyatejben.

Biotranszformáció

A szapropterin-dihidroklorid döntően a májban metabolizálódik dihidrobiopterinné és biopterinné. Mivel a szapropterin-dihidroklorid a természetben előforduló 6R-BH4 szintetikus változata, okkal feltételezhető, hogy ugyanúgy metabolizálódik, beleértve a 6R-BH4 regenerációt is.

Elimináció

Patkányban intravénás alkalmazást követően a szapropterin-dihidroklorid döntően a vizeletben választódik ki. Szájon át történő alkalmazást követően elsősorban a székletben ürül, kis hányadban a vizeletben választódik ki.

Populációs farmakokinetika

A szapropterin születéstől 49 éves korig terjedő életkorú betegeket magába foglaló populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy a testtömeg az egyetlen olyan kovariáns, amely lényegesen befolyásolja a clearance-et és az eloszlási térfogatot.

Gyógyszerkölcsonhatások

In vitro vizsgálatok

A szapropterin *in vitro* nem gátolta a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A4/5 enzimeket és nem indukálta a CYP1A2, 2B6, vagy 3A4/5 enzimeket.

Egy *in vitro* vizsgálat alapján fennáll a lehetősége, hogy a szapropterin-dihidroklorid terápiás dózisokban gátolhatja a p-glikoproteint (P-gp) és az emlőrák-rezisztencia fehérjét (BCRP) a bélben. A Kuvan magasabb intesztinális koncentrációja szükséges a BCRP gátlásához, mint a P-gp gátlásához, ugyanis a bélben a BCRP gátlásához alacsonyabb inhibítoros potenciál tartozik ($IC_{50}=267 \mu M$), mint a P-gp gátlásához ($IC_{50}=158 \mu M$).

In vivo vizsgálatok

Egészséges alanyoknál a maximális terápiás dózisban (20 mg/kg) alkalmazott egyszeri Kuvan adag nem fejtett ki hatást a vele egyidejűleg adott digoxin (P-gp szubsztrát) egyszeri dózisének farmakokinetikájára. Az *in vitro* és *in vivo* eredmények alapján a Kuvan együttes alkalmazása valószínűleg nem növeli a BCRP-szubsztrát gyógyszerek szisztémás expozícióját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági (központi idegrendszeri, légzőszervi, szív- és érrendszeri, húgy-ivarszervi) és a reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányban szapropterin-dihidroklorid adagok krónikus orális alkalmazása után azt figyelték meg, hogy a vesében fokozódott a mikroszkópos morfológiai eltérések (gyűjtőcsatorna bazofília) incidenciája olyan expozíció mellett, ami megfelel a javasolt maximális humán adagnak vagy kissé meghaladja azt.

Kimutatták, hogy a szapropterin baktériumsejtekben enyhén mutagén, illetve, hogy kínai hörcsög tüdő- és petefészeksejtekben hatására fokozódnak a kromoszóma-aberrációk. Mindazonáltal az emberi limfocitákon végzett *in vitro* vizsgálatok, valamint az *in vivo* egér mikronukleusz tesztek során genotoxicitást nem mutattak ki.

Egy egerekben végzett orális karcinogenitási vizsgálat során nem figyeltek meg tumorkeltő hatást egészen 250 mg/ttkg napi dóziséig (a humán terápiás dózistartomány 12,5 – 50-szerese).

A biztonságossági farmakológiai és ismételt dózis toxicitási vizsgálatok során hányást figyeltek meg. A hányást a szapropterint tartalmazó oldat kémhatásával összefüggő jelenségnek tekintik.

Patkányban és nyúlban nem találtak teratogén hatásra utaló egyértelmű bizonyítékot az embernél javasolt, a testfelszínre számított maximális dózishoz viszonyítva körülbelül 3-szor, illetve 10-szer nagyobb dózisok mellett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E421)
vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát
krospovidon, A típus
aszorbinsav (E300)
nátrium-sztearil-fumarát
riboflavin (E101)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (high-density polyethylene, HDPE) tartály gyermekbiztos zárókupakkal. A tartályokat alumíniumfólia zárja. Minden egyes tartályt kis műanyag nedvszívó kapszulával (szilikagél) láttak el.

Tartályonként 30, 120 vagy 240 tablettát.

Dobozonként 1 tartály.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Kezelés

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a tartályban lévő nedvszívó kapszulát ne nyeljük le.

A használati utasításokat lásd a 4.2 pontban.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/481/001

EU/1/08/481/002

EU/1/08/481/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. december 2.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 2.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A szöveg ellenőrzésének dátuma: {ÉÉÉÉ.HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kuvan 100 mg por belsőleges oldathoz

Kuvan 500 mg por belsőleges oldathoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Kuvan 100 mg por belsőleges oldathoz

100 mg szapropterin-dihidroklorid (sapropterin dihydrochloride) tasakonként (ami 77 mg szapropterinnek felel meg).

Ismert hatású segédanyag(ok)

0,3 mmol (12,6 mg) kálium tasakonként.

Kuvan 500 mg por belsőleges oldathoz

500 mg szapropterin-dihidroklorid (sapropterin dihydrochloride) tasakonként (ami 384 mg szapropterinnek felel meg).

Ismert hatású segédanyag(ok)

1,6 mmol (62,7 mg) kálium tasakonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges oldathoz

Törtfehér vagy világossárga por

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Kuvan a hyperphenylalaninaemia (HPA) kezelésére javallott phenylketonuriában (PKU) szenvedő felnőttek és bármilyen életkorú gyermekek számára, akik bizonyítottan reagálnak erre a kezelésre (lásd 4.2 pont).

A Kuvan alkalmazása azoknál a tetrahidrobiopterin (BH4) hiányban szenvedő felnőtteknél és bármely korcsoportba tartozó gyermeknél is javallott a hyperphenylalaninaemia (HPA) kezelésére, akik bizonyítottan reagálnak erre a kezelésre (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Kuvan-kezelést a PKU- és a BH4-hiány kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdeni és felügyelni.

A gyógyszer szedése során a vér fenilalaninszintjének megfelelő beállítása és a kiegyensúlyozott tápanyagbevitel biztosítása érdekében az étrend fenilalanin-tartalmára és a teljes fehérjefogyasztásra tudatosan oda kell figyelni.

Mivel a PKU- vagy BH4-hiány miatt bekövetkező HPA krónikus állapot, a Kuvan tartós használatra való, amennyiben egyszer kimutatták, hogy a beteg a készítményre reagál (lásd 5.1 pont).

Adagolás

PKU

PKU-ban szenvedő felnőttek és gyermekek számára a Kuvan kezdő adagja naponta egyszer 10 mg/ttkg. Az orvos által meghatározott adag a megfelelő fenilalanin-vérszint elérése és fenntartása érdekében módosulhat; általában 5 és 20 mg/ttkg/nap között mozog.

BH4-hiány

BH4-hiányban szenvedő felnőttek és gyermekek számára a Kuvan kezdő adagja naponta összesen 2 - 5 mg/ttkg. Az adag akár összesen 20 mg/ttkg/nap dózissal emelhető.

A 20 kg-ot meghaladó testtömegű betegeknél a testtömeg alapján számított napi adagot 100 mg legközelebbi többszörösére kell kerekíteni.

Adagolás beállítása

A szapropterinnel végzett kezelés a vér fenilalaninszintjét a kívánt terápiás szint alá csökkentheti. A vér fenilalaninszintjének a kívánt terápiás tartományba kerülése és ott tartása érdekében a Kuvan adagjának a beállítására vagy az étrendi fenilalanin-bevitel módosítására lehet szükség.

Különösen gyermekeknél a kezelőorvos utasításai szerint a vér fenilalanin- és tirozinszintjét minden egyes dózismódosítás után egy-két héttel ellenőrizni, majd azt követően rendszeresen monitorozni kell.

Amennyiben a Kuvan-kezelés során a vér fenilalaninszintjének nem megfelelő szabályozása figyelhető meg, akkor a Kuvan adag módosításának mérlegelése előtt ellenőrizni kell, hogy a beteg mennyire tartotta be az előírt kezelést és a diétát.

A Kuvan-kezelést csak orvosi ellenőrzés mellett szabad megszakítani. Gyakoribb ellenőrzésre lehet szükség, mivel a vér fenilalaninszintje emelkedhet. A vér fenilalaninszintjének a kívánt terápiás tartományban történő tartása érdekében az étrend módosítására lehet szükség.

A terápiás válasz meghatározása

Gyermekeknél a kezelés a lehető legkorábban történő elkezdése alapvető fontosságú az idegrendszeri betegségek irreverzibilis klinikai manifesztációinak, felnőtteknél a kognitív deficit és a pszichiátriai betegségek tartósan emelkedett fenilalanin-vérszintek következtében kialakuló megjelenésének elkerülése érdekében.

A gyógyszerre adott választ a fenilalanin-vérszint csökkenése határozza meg. A vér fenilalaninszintjét a Kuvan alkalmazása előtt, majd a javasolt kezdő dózissal végzett 1 hetes használat után ellenőrizni kell. Amennyiben a vér fenilalaninszint nem csökken megfelelően, akkor az adag a vér fenilalaninszint egy hónapon át tovább folytatott hetenkénti ellenőrzése mellett hetente, legfeljebb napi 20 mg/ttkg-os adagig emelhető. Ebben az időszakban az étrendből származó fenilalanin-bevitelt állandó szinten kell tartani.

A kielégítő terápiás válasz definíciója, hogy a vér fenilalaninszint ≥ 30 százalékkal csökken vagy az adott betegben eléri a kezelőorvos által meghatározott terápiás fenilalanin-vérszint célértéket. Nem reagálóknak tekintendők azok a betegek, akik a leírt egyhónapos tesztperiódus alatt ezt a válaszsztintet nem érik el. Ezek a betegek nem kezelhetők a Kuvannal, a Kuvan alkalmazását pedig le kell állítani.

Amennyiben megállapították azt a tényt, hogy a beteg a gyógyszerre reagál, akkor az adag a terápiára adott válasz alapján a napi 5 – 20 mg/ttkg közötti dózistartományban változtatható.

Minden dózismódosítás után egy vagy két héttel, majd azt követően gyakorta a vér fenilalanin- és tirozinszintjének mérése javasolt a kezelőorvos irányítása mellett.

A Kuvannal kezelt betegeknek ezután is fenilalaninban szegény étrendet kell betartaniuk, és klinikai állapotukat rendszeresen ellenőrizni kell (például ellenőrizni kell a vér fenilalanin- és tirozinszintjét, a tápanyagbevitelt és a pszichomotoros fejlődést).

Különleges betegcsoport

Idősek

A Kuvan biztonságosságát és hatásosságát 65 évesnél idősebb betegek esetében nem igazolták. Körültekintően kell eljárni, ha a gyógyszert idős betegeknek írják fel.

Vese- vagy májkárosodás

A Kuvan biztonságosságát és hatásosságát vese- vagy májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem igazolták. Körültekintően kell eljárni, ha a gyógyszert ilyen betegeknek írják fel.

Gyermekek és serdülők

Az adagolás mind a felnőttek, mind a gyermekek és serdülők esetében megegyező.

Az alkalmazás módja

A Kuvant a felszívódás elősegítése érdekében étkezés közben kell bevenni.

A PKU-ban szenvedő betegeknél a Kuvant napi egyszeri adagként kell alkalmazni, minden egyes nap ugyanabban az időpontban, lehetőleg reggel.

BH4-hiányban szenvedő betegek esetén a napi teljes adagot 2-3 kisebb dózisban kell bevenni a nap folyamán.

Az oldatot a kezdeti feloldódást követő 30 percen belül meg kell inni. A fel nem használt oldatot az alkalmazás után ki kell dobni.

20 kg-nál nagyobb testtömegű betegek

A tasak(ok) tartalmát 120–240 ml vízbe kell önteni, és a feloldódásig kevergetni kell.

Legfeljebb 20 kg-os testtömegű gyermekek (csak 100 mg port tartalmazó tasak[ok] használható[k])

A Kuvan csomag nem tartalmazza a legfeljebb 20 kg-os testtömegű gyermekek számára történő adagoláshoz szükséges mérőeszközöket (azaz a 20, 40, 60, 80 ml-es beosztásokkal ellátott adagoló poharat és az 1 milliliteres beosztásokkal ellátott 10 ml-es és 20 ml-es szájfecskendőt). Ezekkel az eszközökkel ellátják a veleszületett anyagcsere-rendellenességekre szakosodott gyermekgyógyászati központokat, így ők biztosítani tudják azokat a betegek gondozói számára.

A megfelelő számú 100 mg-os tasakot az 1-4. táblázatban feltüntetett mennyiségű vízben kell feloldani, az előírt napi teljes adag alapján.

Amennyiben ennek az oldatnak csak egy részét kell beadni, szájfecskendőt kell alkalmazni a beadandó oldat térfogatának felszívásához. Az oldatot ezután a gyógyszer beadásához használt másik adagoló pohárba lehet átadagolni. Csecsemőknél szájfecskendő is használható. Legfeljebb 10 ml-es mennyiség alkalmazásához 10 ml-es szájfecskendőt, 10 ml-nél nagyobb mennyiség alkalmazásához pedig 20 ml-es szájfecskendőt kell használni.

1. táblázat: A napi 2 mg/kg-os adagra vonatkozó adagolási táblázat legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek esetében

Testtömeg (kg)	Teljes adag (mg/nap)	Feloldandó tasakok száma (csak 100 mg-os hatáserősség)	Oldódási térfogat (ml)	Az alkalmazandó oldat térfogata (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

*A napi teljes dózis mennyiségét jelöli.

Öntse ki a fel nem használt oldatot a por feloldását követő 30 percen belül

2. táblázat: A napi 5 mg/kg-os adagra vonatkozó adagolási táblázat legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek esetében

Testtömeg (kg)	Teljes adag (mg/nap)	Feloldandó tasakok száma (csak 100 mg-os hatáserősség)	Oldódási térfogat (ml)	Az alkalmazandó oldat térfogata (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

*A napi teljes dózis mennyiségét jelöli.

Öntse ki a fel nem használt oldatot a por feloldását követő 30 percen belül

3. táblázat: A napi 10 mg/kg-os adagra vonatkozó adagolási táblázat legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek esetében

Testtömeg (kg)	Teljes adag (mg/nap)	Feloldandó tasakok száma (csak 100 mg-os hatáserősség)	Oldódási térfogat (ml)	Az alkalmazandó oldat térfogata (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

*A napi teljes dózis mennyiségét jelöli.

Öntse ki a fel nem használt oldatot a por feloldását követő 30 percen belül

4. táblázat: A napi 20 mg/kg-os adagra vonatkozó adagolási táblázat legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek esetében

Testtömeg (kg)	Teljes adag (mg/nap)	Feloldandó tasakok száma (csak 100 mg-os hatáserősség)	Oldódási térfogat (ml)	Az alkalmazandó oldat térfogata (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

*A napi teljes dózis mennyiségét jelöli.

Öntse ki a fel nem használt oldatot a por feloldását követő 30 percen belül

A tisztításhoz ki kell venni a dugattyút a szájfecskendő hengeréből. Meleg vízzel el kell mosni a szájfecskendő mindkét részét és az adagolópotharát, és hagyni kell a levegőn megszáradni. Miután a szájfecskendő megszáradt, vissza kell tenni a dugattyút a hengerbe. A szájfecskendőt és az adagolópotharát a következő használatig el kell tenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A táplálékkal történő fenilalanin-bevitel

A Kuvannal kezelt betegeknek korlátozott fenilalanin tartalmú étrendet kell betartaniuk és klinikai állapotukat rendszeresen értékelni kell (így monitorozni kell a vér fenilalanin- és tirozinszintjét, a tápanyagbevitelt és a pszichomotoros fejlődést).

A vér alacsony fenilalanin- és tirozinszintje

A fenilalanin-tirozin-dihidroxi-L-fenilalanin (DOPA) anyagcsere-útvonal tartósan fennálló vagy ismétlődő diszfunkciója a szervezetben hiányos fehérje- és neurotranszmitter-szintézishez vezethet. Az idegrendszer fejlődési zavarai társult, ha a csecsemő tartósan alacsony vér fenilalanin- és tirozinszintnek volt kitéve. A vér fenilalanin- és tirozinszintjének, valamint a tápanyagegyensúly megfelelő kontrolljának biztosítása érdekében a Kuvan szedésének ideje alatt a táplálékkal bevitt fenilalanin és összfehérje mennyiségére oda kell figyelni.

Egészségügyi problémák

Megbetegedések esetén javasolt az orvossal való konzultáció, mivel a vér fenilalaninszintje emelkedhet.

Görcsökkel járó betegségek

Fokozott körültekintéssel kell eljárni, amennyiben a Kuvant levodopával kezelt beteg számára írják fel. BH4-hiányban szenvedő betegeknél a levodopa és szapropterin együttes alkalmazásakor görcsöket, a görcsök exacerbációját, fokozott izgatottságot és ingerlékenységet figyeltek meg (lásd 4.5 pont).

A kezelés megszakítása

A kezelés megszakítása után előfordulhat rebound jelenség, azaz a vér fenilalaninszintjének kezelés előtti értéket meghaladó szintre történő emelkedése.

Káliumtartalom

Kuvan 100 mg por belsőleges oldathoz

A gyógyszer 0,3 mmol (12,6 mg) per tasak káliumot tartalmaz, amit figyelembe kell venni csökkent vesefunkció vagy kontrollált kálium diéta esetén.

Kuvan 500 mg por belsőleges oldathoz

A gyógyszer 1,6 mmol (62,7 mg) per tasak káliumot tartalmaz, amit figyelembe kell venni csökkent vesefunkció vagy kontrollált kálium diéta esetén.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Bár a dihidrofolsav-reduktáz gátlók (pl. metotrexát, trimetoprim) egyidejű alkalmazását nem vizsgálták, ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a BH4 metabolizmust. Óvatosság javasolt, amennyiben a Kuvan szedése alatt ilyen gyógyszereket használnak.

A BH4 a nitrogén-oxid szintetáz enzim egyik kofaktora. Óvatosság javasolt minden olyan esetben, amikor a Kuvant egyidejűleg adják olyan gyógyszerekkel (beleértve a lokálisan alkalmazott készítményeket is), melyek értágulatot okoznak a nitrogén-oxid (NO) metabolizmusának vagy hatásának befolyásolásával. Ide tartoznak a klasszikus NO donorok (pl. glicerín-trinitrát (GTN), izoszorbid-dinitrát (ISDN), nitroprusszid-nátrium (SNP), molszidomin), az 5-ös típusú foszfodiészteráz (PDE-5) gátlók és a minoxidil.

Körültekintően kell eljárni, amennyiben Kuvant írnak fel levodopával kezelt betegek számára. BH4-hiányban szenvedő betegeknél a levodopa és szapropterin együttes alkalmazásakor görcsrohamokat, a görcsrohamok exacerbációját, fokozott izgatottságot és ingerlékenységet figyeltek meg.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szapropterin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre, amely magában foglalja a Kuvan-ra vonatkozó KAMPER és PKUDOS adatbázisok adatait. Az adatok túl korlátozottak malformatív vagy föto/neonatalis toxikus hatás igazolásához. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A kontrollálatlan anyai fenilalaninszintek az értelmi fogyatékoság, a microcephalia, a szívfejlődési rendellenességek, valamint növekedésbeli visszamaradás és a facialis dysmorphia nagy incidenciájával járnak az utódoknál. Az anyai vér fenilalaninszintjét ezért a terhesség előtt és alatt szorosan ellenőrizni kell. Ennél a betegcsoportnál az elsőként választandó kezelés a táplálékkal történő fenilalanin-bevitel korlátozása a terhesség előtt és alatt, orvosi felügyelet mellett.

A Kuvan adását csak abban az esetben szabad mérlegelni, ha a szigorú diétás kezelés nem csökkenti kielégítően a vér fenilalaninszintjét. Szapropterin terhes nőknek történő rendelésekor elővigyázatossággal kell eljárni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szapropterin vagy a szapropterin metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A Kuvan alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

Preklinikai vizsgálatok során nem észlelték a szapropterin hím vagy nőstény termékenységre gyakorolt hatását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kuvan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Kuvannal kapcsolatos klinikai vizsgálatok során a szapropterin-dihidrokloriddal (5 – 20 mg/ttkg/nap adagban) kezelt 579, 4 éves és idősebb beteg körülbelül 35%-ánál észleltek mellékhatásokat. A leggyakrabban fejfájásról és orrfolyásról számoltak be.

Egy további klinikai vizsgálatban szapropterin-dihidrokloriddal (10 vagy 20 mg/ttkg/nap) kezelt 27, 4 év alatti gyermek körülbelül 30%-ánál tapasztaltak mellékhatásokat. A leggyakrabban jelentett mellékhatás a „csökkent aminosavsztint” (hypophenylalaninaemia), a hányás, valamint a rhinitis volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Kuvannal végzett kulcsfontosságú (pivotális) klinikai vizsgálatok során, valamint a Kuvan forgalomba hozatalát követően szerzett tapasztalatok alapján az alábbi mellékhatásokat azonosították.

A következőkben használt gyakorisági terminológiára az alábbi definíciók érvényesek:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: Túlérzékenységi reakciók (a súlyos allergiás reakciókat is beleértve) és kiütések

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Gyakori: Hypophenylalaninaemia

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Fejfájás

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Orrfolyás

Gyakori: Garat- és gégefájdalom, orrdugulás, köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: Hasmenés, hányás, hasi fájdalom, dyspepsia, nausea

Nem ismert: Gastritis, oesophagitis

Gyermekek és serdülők

Gyermekek esetében a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága lényegében hasonló volt a felnőtteknél tapasztaltakhoz.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túladagolás

A szapropterin-dihidroklorid javasolt maximális 20 mg/kg/nap adagot meghaladó dózisban való alkalmazása után fejfájásról és szédülésről számoltak be. A túladagolás kezelésének a tünetekre kell irányulnia. A QT-intervallum rövidülését (-8,32 msec) mutatták ki egy 100 mg/ttkg-os, egyszeri, terápiás dózis felett végzett vizsgálatban (az ajánlott dózis 5-szöröse). Ezt olyan betegek kezelésénél kell figyelembe venni, akik korábban megrövidült QT-intervallummal rendelkeztek (például familiáris rövid QT-szindrómás betegek esetében).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagszere egyéb gyógyszerei, tápcsatorna és anyagszere egyéb gyógyszerei, ATC kód: A16AX07

Hatásmechanizmus

A hyperphenylalaninaemiát (HPA) a vér fenilalaninszint kóros emelkedése alapján diagnosztizálják. Általában (phenylketonuria, PKU esetén) a fenilalanin-hidroxiláz enzimet vagy (BH4-hiány esetén) a 6R-tetrahidrobiopterin (6R-BH4) bioszintézisében vagy regenerációjában szerepet játszó enzimeket kódoló géneket érintő autoszomális recesszív mutációk okozzák. A BH4-hiány olyan betegségek csoportja, melyeket a BH4 bioszintézisében vagy újrahasznosításában részt vevő öt enzimet kódoló gének közül az egyiket érintő mutációk vagy deléciók okoznak. A fenilalanin egyik esetben sem alakítható át hatékonyan tirozin aminosavvá, melynek következtében a vérben a fenilalaninszint megemelkedik.

A szapropterin a fenilalanin-, tirozin- és triptofán-hidroxilázok egyik természetesen előforduló kofaktorának, a 6R-BH4-nek szintetikus változata.

A Kuvan alkalmazásának elméleti alapja BH4-re reagáló PKU-ban szenvedő betegeknek a hibás fenilalanin-hidroxiláz csökkent aktivitásának fokozása és így a fenilalanin oxidatív anyagcseréjének fokozása vagy helyreállítása olyan mértékben, ami elégséges ahhoz, hogy a vér fenilalaninszintje csökkenjen vagy ne változzon; illetve a fenilalanin további felhalmozódásának megakadályozása vagy csökkentése; valamint az étrendben lévő fenilalanin iránti tolerancia fokozása. BH4-hiányos betegeknek a Kuvan alkalmazásának elméleti alapja a csökkent BH4-szintek helyreállítása és így a fenilalanin-hidroxiláz aktivitásának helyreállítása.

Klinikai hatásosság

A Kuvan esetében végzett III. fázisú klinikai fejlesztési program részeként két randomizált placebokontrollos vizsgálatot végeztek PKU-ban szenvedő betegek bevonásával. Ezen vizsgálatok eredménye kimutatta, hogy a Kuvan hatékonyan csökkenti a vér fenilalaninszintjét és javítja az étkezéssel bevitt fenilalanin iránti toleranciát.

A 10 mg/ttkg/nap adagban adott szapropterin-dihidroklorid a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a vér fenilalaninszintjét 88 olyan, nem megfelelően beállított PKU-s személynél, akiknél a szűréskor emelkedett volt a vér fenilalaninszintje. Kiinduláskor a vér fenilalaninszintje a Kuvannal és a placebóval kezelt csoportokban hasonló volt: (átlag±szórás) sorrendben $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$, illetve $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. A kezdeti értékről a vizsgálati időszak 6. hetének a végére a szapropterin-dihidrokloriddal kezelt csoportban ($n=41$) a csökkenés mértéke (átlag±szórás) $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ volt, míg a placebocsoportban $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ volt az emelkedés ($n=47$) ($p < 0,001$). Azoknál a betegeknek, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a vér fenilalaninszintje $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ volt, a vizsgálati időszak 6. hetének a végére a szapropterinnel kezelt betegek 41,9%-ánál (13/31), míg a placebóval kezelt 13,2%-ánál (5/38) volt a vér fenilalaninszintje $< 600 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,012$).

Egy másik, 10-hetes placebokontrollos vizsgálatban 45 olyan PKU-s beteg vett részt, akiknél a vér fenilalaninszintjét tartósan fenilalaninban szegény étrenddel állították be (a beválasztáskor a vér fenilalaninszintje $\leq 480 \mu\text{mol/l}$). A betegeket 3:1 arányban randomizálták napi 20 mg/ttkg szapropterin-hidrokloriddal ($n=33$) vagy placebóval ($n=12$) kezelt csoportokba. Három hétig tartó, napi 20 mg/ttkg szapropterinnel végzett kezelést követően a vér fenilalaninszintje szignifikánsan csökkent. Ebben a csoportban a vér kiindulási fenilalaninszintjéhez képest a csökkenés mértéke (átlag±szórás) $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ volt ($p < 0,001$). Három hét után a szapropterinnel és a placebóval kezelt csoportok egyaránt korlátozott fenilalanin tartalmú étrenden maradtak és az étrendi fenilalanin-bevitelt standardizált fenilalanin tartalmú kiegészítővel fokozták vagy csökkentették, azzal a céllal, hogy a vér fenilalaninszintje $360 \mu\text{mol/l}$ alatt legyen. A szapropterinnel kezelt csoportban a táplálékkal bevitt fenilalaninnal szembeni tolerancia lényegesen eltérő volt a placebocsoportban észlelthez képest. Az étrendi fenilalanin tolerancia növekedése a napi 20 mg/ttkg szapropterin-hidrokloriddal kezelt csoportban (átlag±szórás) $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/ttkg/nap}$ volt, szemben a placebóval kezelt csoportban észlelt $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/ttkg/nap}$ ($p=0,006$) értékkel. A napi 20 mg/ttkg szapropterin-hidrokloriddal kezelt csoportban a kezelés ideje alatt az étrendben levő összes fenilalanin iránti tolerancia (átlag±szórás) értéke $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/ttkg/nap}$ volt, szemben a kezelés előtti $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/ttkg/nap}$ értékkel.

Gyermekek

A Kuvan biztonságosságát, hatásosságát és populációs farmakokinetikáját 7 év alatti gyermekeknek két nyílt elrendezésű vizsgálat során értékelték.

Az első vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, kontrollos vizsgálat volt, amelybe olyan 4 év alatti gyermekeket vontak be, akiknél igazolták a PKU diagnózisát.

Az 56, 4 év alatti PKU-s gyermeket 1:1 arányban randomizálták napi 10 mg/kg Kuvan és mellette csökkentett fenilalanin-tartalmú étrend ($n=27$) alkalmazására, illetve csökkentett fenilalanin-tartalmú étrend önmagában történő alkalmazására ($n=29$) a 26 hetes vizsgálati időszak alatt.

Az volt a cél, hogy a 26 hetes vizsgálati időszak során az étrenddel bevitt mennyiség ellenőrzésével minden betegnél a 120–360 $\mu\text{mol/l}$ -es tartományon belül (a meghatározás szerint $\geq 120 - < 360 \mu\text{mol/l}$) tartsák a vér fenilalaninszintjét. Amennyiben a beteg fenilalanin-toleranciája körülbelül 4 hét elteltével nem nőtt több mint 20%-kal a kiindulási értékhez képest, akkor a Kuvan adagját egy lépésben napi 20 mg/kg-ra emelték.

A vizsgálat eredményei azt igazolták, hogy napi 10 vagy 20 mg/kg Kuvan adagolása csökkentett fenilalanin-tartalmú étrend mellett statisztikailag szignifikáns javuláshoz vezet az étrenddel bevitt fenilalanin-toleranciában a csökkentett fenilalanin tartalmú étrend önmagában történő alkalmazásához képest, miközben a vér fenilalaninszintje a céltartományban ($\geq 120 - < 360 \mu\text{mol/l}$) maradt. A korrigált átlagos étrendi fenilalanin-tolerancia a Kuvan-t csökkentett fenilalanin tartalmú étrend mellett alkalmazó csoportban napi 80,6 mg/kg volt, ami statisztikailag szignifikánsan magasabb ($p < 0,001$), mint a csökkentett fenilalanin-tartalmú étrendet önmagában alkalmazó kezelési csoportban tapasztalt, korrigált átlagos étrendi fenilalanin-tolerancia (napi 50,1 mg/kg). A klinikai vizsgálat kiterjesztett időszakában a Kuvan-kezelés mellett csökkentett fenilalanin-tartalmú étrendet alkalmazó betegeknek fennmaradt az étkezéssel bevitt fenilalanin iránti tolerancia. Több mint 3,5 évig tartó kedvező hatás volt kimutatható.

A második vizsgálat egy multicentrikus, nem kontrollós, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melyben a csökkentett fenilalanin-tartalmú étrend mellett 20 mg/kg/nap dózisban alkalmazott Kuvan biztonságosságát és a neurokognitív funkció fenntartására gyakorolt hatását értékelték a vizsgálatba való belépéskor 7. életévet be nem töltött, PKU-ban szenvedő gyermekeknél. A vizsgálat első (4 hetes) részében a betegek Kuvanra adott válaszát vizsgálták; a második rész (legfeljebb 7 éven át tartó utánkövetés) során a neurokognitív funkciókat értékelték az életkornak megfelelő mérőeszközökkel, illetve nyomon követték a hosszú távú biztonságosságot a Kuvanra választ adó betegeknek. A már korábban is fennálló neurokognitív zavarral rendelkező ($\text{IQ} < 80$) betegeket kizárták a vizsgálatból. Az első részbe 93, a második részbe pedig 65 beteget vontak be, melyből 49 beteg (75%) teljesítette a vizsgálatot, közülük pedig 27 (42%) esetén mértek teljeseszt-IQ-t (FSIQ) a 7. évben.

A diétás ellenőrzés fő mutatói minden korosztálynál a vizsgálat minden pontján 133 $\mu\text{mol/l}$ és 375 $\mu\text{mol/l}$ közötti fenilalanin-vérszintet mutattak. A kiinduláskor mért Bayley-III (102, $\text{SD}=9,1$, $n=27$), WPPSI-III (101, $\text{SD}=11$, $n=34$) és WISC-IV (113, $\text{SD}=9,8$, $n=4$) átlagpontoszámok a normatív populációra jellemző átlagos tartományba estek.

Azon 62 betegnél, akiknél legalább két FSIQ-értékelést végeztek, 95%-os alsó konfidenciakorlát mellett az átlagos változás egy kétéves átlagidőszakon belül $-1,6$ pont volt, ami beleesik a klinikailag várt ± 5 pontos variációtartományba. Semmilyen egyéb nemkívánatos reakciót nem azonosítottak a Kuvan tartós, átlagosan 6,5 éven át tartó használata során a vizsgálatba való belépéskor 7. életévet be nem töltött gyermekeknél.

4 évesnél fiatalabb BH4-hiányos gyermekeknél korlátozott számú vizsgálat történt ugyanezen hatóanyag (szapropterin) másik gyógyszerformájával vagy egy nem törzskönyvezett BH4 készítménnyel.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A feloldott tabletta bevétele után a szapropterin felszívódik és éhomi állapotban az adag bevitelét követően 3-4 órával éri el a vérben az átlagos maximális koncentrációt (c_{max}). A szapropterin felszívódásának sebességét és mértékét az étel befolyásolja. A szapropterin felszívódása az éhomi állapothoz képest nagyobb mértékű magas zsír- és energiatartalmú étkezés után, amelynek eredményeként a bevételt követően 4-5 órával 40 – 85%-kal nagyobb átlagos maximális vérszint alakul ki.

Az abszolút biohasznosulás vagy emberben a szájon át történő bevételt követő biohasznosulás mértéke nem ismert.

Eloszlás

A teljes és a redukált biopterin koncentrációk értékelése alapján nem klinikai vizsgálatokban a szapropterin döntően a vese, a mellékvese és a máj állományában oszlott meg. Patkányban a radioaktív izotóppal jelölt szapropterin intravénás beadása után a magzatokban is kimutattak radioaktivitást. Patkányban kimutatták, hogy intravénásan beadva a biopterin egészében kiválasztódik az anyatejjel. Patkányban 10 mg/ttkg szapropterin-dihidroklorid szájon át történő beadása esetén nem figyeltek meg az össz biopterin-koncentrációk emelkedést sem a magzatban, sem az anyatejben.

Biotranszformáció

A szapropterin-dihidroklorid döntően a májban metabolizálódik dihidrobiopterinné és biopterinné. Mivel a szapropterin-dihidroklorid a természetben előforduló 6R-BH₄ szintetikus változata, okkal feltételezhető, hogy ugyanúgy metabolizálódik, beleértve a 6R-BH₄ regenerációt is.

Elimináció

Patkányban intravénás beadást követően a szapropterin-dihidroklorid döntően a vizeletben választódik ki. Szájon át történő beadást követően elsősorban a székletben ürül, kis hányadban a vizeletben választódik ki.

Populációs farmakokinetika

A szapropterin születéstől 49 éves korig terjedő életkorú betegeket magába foglaló populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy a testtömeg az egyetlen olyan kovariáns, amely lényegesen befolyásolja a clearance-et és az eloszlási térfogatot.

Gyógyszerkölcsonhatások

In vitro vizsgálatok

A szapropterin *in vitro* nem gátolta a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A4/5 enzimeket és nem indukálta a CYP1A2, 2B6, vagy 3A4/5 enzimeket.

Egy *in vitro* vizsgálat alapján fennáll a lehetősége, hogy a szapropterin-dihidroklorid terápiás dózisokban gátolhatja a p-glikoproteint (P-gp) és az emlőrák-rezisztencia fehérjét (BCRP) a bélben. A Kuvan magasabb intesztinális koncentrációja szükséges a BCRP gátlásához, mint a P-gp gátlásához, ugyanis a bélben a BCRP gátlásához alacsonyabb inhibítoros potenciál tartozik (IC₅₀=267 µM), mint a P-gp gátlásához (IC₅₀=158 µM).

In vivo vizsgálatok

Egészséges alanyoknál a maximális terápiás dózisban (20 mg/kg) alkalmazott egyszeri Kuvan adag nem fejtett ki hatást a vele egyidejűleg adott digoxin (P-gp szubsztrát) egyszeri dózisének farmakokinetikájára. Az *in vitro* és *in vivo* eredmények alapján a Kuvan együttes alkalmazása valószínűleg nem növeli a BCRP-szubsztrát gyógyszerek szisztémás expozícióját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági (központi idegrendszeri, légzőszervi, szív- és érrendszeri, húgy-ivarszervi) és a reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányban szapropterin-dihidroklorid adagok krónikus orális alkalmazása után azt figyelték meg, hogy a vesében fokozódott a mikroszkópos morfológiai eltérések (gyűjtőcsatorna bazofília)

incidenciája olyan expozíció mellett, ami megfelel a javasolt maximális humán adagnak vagy kissé meghaladja azt.

Kimutatták, hogy a szapropterin baktériumsejtekben enyhén mutagén, illetve, hogy kínai hörcsög tüdő- és petefészeksejtekben hatására fokozódnak a kromoszóma-aberrációk. Mindazonáltal az emberi limfocitákon végzett *in vitro* vizsgálatok, valamint az *in vivo* egér mikronukleusz tesztek során genotoxicitást nem mutattak ki.

Egy egerekben végzett orális karcinogenitási vizsgálat során nem figyeltek meg tumorkeltő hatást egészen 250 mg/ttkg napi dóziséig (a humán terápia dózistartomány 12,5 – 50-szerese).

A biztonságossági farmakológiai és ismételt dózis toxicitási vizsgálatok során hányást figyeltek meg. A hányást a szapropterint tartalmazó oldat kémhatásával összefüggő jelenségnek tekintik.

Patkányban és nyúlban nem találtak teratogén hatásra utaló egyértelmű bizonyítékot az embernél javasolt, a testfelszínre számított maximális dózisonál körülbelül 3-szor, illetve 10-szer nagyobb dózisok mellett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E421)
kálium-citrát (E332)
szukralóz (E955)
aszcorbinsav (E300)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polietilén-tereftalát, alumínium, polietilén-laminát tasak, négy oldalon hegesztett. A tasak sarkában a felbontás elősegítése érdekében belső bevágás található.

Minden doboz 30 tasakot tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Kezelés

A Kuvan por belsőleges oldathoz vízben történő feloldása után az oldat átlátszó és színtelen–sárga. Az alkalmazásra vonatkozó utasításokat lásd a 4.2 pontban.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/481/004 100 mg-os tasak
EU/1/08/481/005 500 mg-os tasak

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. december 2.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 2.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország

Excella GmbH & Co. KG
Nürnberger Strasse 12
Feucht 90537
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ ÉS A TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kuvan 100 mg oldódó tabletta
szapropterin-dihidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg szapropterin-dihidroklorid oldódó tablettánként (ami 77 mg szapropterinnek felel meg).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 oldódó tabletta
120 oldódó tabletta
240 oldódó tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra, feloldás után.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Minden Kuvan tartály egy kis műanyag nedvszívó kapszulát (szilikagélt) tartalmaz. Ne nyelje le a kapszulát vagy annak tartalmát.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kuvan

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kuvan 100 mg por belsőleges oldathoz
Kuvan 500 mg por belsőleges oldathoz
szapropterin-dihidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg szapropterin-dihidroklorid tasakonként (ami 77 mg szapropterinnek felel meg).
500 mg szapropterin-dihidroklorid tasakonként (ami 384 mg szapropterinnek felel meg).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ez a gyógyszer kálium-citrátot (E332) tartalmaz. További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tasak

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt fel kell oldani. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Egyszer használatos tasakok.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/481/004 100 mg-os tasak
EU/1/08/481/005 500 mg-os tasak

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kuvan 100 mg
Kuvan 500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

100 mg-os TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kuvan 100 mg por belsőleges oldathoz
szapropterin-dihidroklorid

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Szájon át történő alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

500 mg-os TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kuvan 500 mg por belsőleges oldathoz
szapropterin-dihidroklorid

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Kuvan 100 mg oldódó tabletta szapropterin-dihidroklorid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kuvan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kuvan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Kuvant?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kuvant tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kuvan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Kuvan a szapropterin hatóanyagot tartalmazza, ami a szervezetben is jelen levő, tetrahydrobiopterinnak (BH4) nevezett molekula szintetikus másolata. A BH4-re ahhoz van szüksége a szervezetnek, hogy a fenilalaninnak nevezett aminosavat egy másik aminosav, a tirozin felépítésére alakíthassa át.

A Kuvant a vér magas fenilalaninszintjének (hiperfenilalaninémia vagy HPA), illetve a vizelet magas fenilketon-tartalmának (fenilketonuria vagy PKU) kezelésére alkalmazzák bármilyen életkorú betegeknél. A HPA-t és a PKU-t a vér kórosan magas fenilalaninszintje okozza, ami káros hatású lehet. A Kuvan egyes, a BH4-re reagáló betegeknél csökkenti ezek szintjét és segíthet növelni azt a fenilalanin-mennyiséget, amelyet még az étrend tartalmazhat.

Ezt a gyógyszert bármely korcsoportba tartozó betegeknél a BH4-hiánynak nevezett öröklődő betegség kezelésére is alkalmazzák, melyben a szervezet nem tud elegendő mennyiségű BH4-et termelni. Az igen alacsony BH4-szintek miatt a fenilalanin nem hasznosul megfelelően és annak szintje megemelkedik. Ez káros hatásokat eredményez. A Kuvan csökkenti a vérben a káros fenilalanin-többletet és fokozza az ételben lévő fenilalanin iránti toleranciát annak a BH4-nek a pótlása révén, amit a szervezet nem tud előállítani.

2. Tudnivalók a Kuvan szedése előtt

Ne szedje a Kuvant,

ha allergiás a szapropterinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kuvan szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, különösen az alábbi esetekben:

- Ön 65 éves vagy annál idősebb,
- problémák vannak a veséjével vagy a májával,

- ha beteg, mivel betegség esetén a vér fenilalaninszintje megemelkedhet, ezért a kezelőorvossal történő megbeszélés javasolt,
- amennyiben görcshajlama van.

Amennyiben Kuvannal kezelik, kezelőorvosa meg fogja vizsgáltatni az Ön véré, hogy megállapítsa, az mennyi fenilalanint és tirozint tartalmaz. Szükség esetén úgy dönthet, hogy módosítja a Kuvan adagját vagy az Ön étrendjét.

A diétás kezelést a kezelőorvosa által javasolt módon továbbra is folytatnia kell. Ne változtasson étrendjén anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával. Amennyiben vérének fenilalaninszintje nincs megfelelően beállítva, még akkor is súlyos ideggyógyászati problémák alakulhatnak ki Önnél, ha Kuvan-t szed. Kezelőorvosának a Kuvan-kezelés alatt továbbra is gyakran ellenőriznie kell vérének fenilalaninszintjét, **megbízonyosodva ezzel arról, hogy vérének fenilalaninszintje nem túl magas, illetve nem túl alacsony.**

Egyéb gyógyszerek és a Kuvan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen, ha az alábbiak valamelyikét alkalmazza:

- levodopa (Parkinson-kór kezelésére adják)
- rákos megbetegedés kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például metotrexát)
- bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például trimetoprim)
- értágulatot okozó gyógyszerek (például glicerín-trinitrát (GTN), izoszorbid-dinitrát (ISDN), nitroprusszid-nátrium (SNP), molszidomin, minoxidil).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha terhes, kezelőorvosa meg fogja mondani, hogy a fenilalaninszintet hogyan kell megfelelő szinten tartani. Káros hatással lehet Önre és gyermekére, amennyiben ez a teherbeesés előtt, illetve a teherbeeséskor nincs szigorúan szabályozva. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a terhesség előtt és alatt a táplálékkal történő étrendi fenilalanin-bevitel korlátozását.

Ha a szigorú diéta nem csökkenti megfelelő mértékben a fenilalanin szintjét a vérben, kezelőorvosa fontolóra fogja venni, hogy kell-e szednie ezt a gyógyszert.

Nem szabad ezt a gyógyszert szednie, ha szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kuvan várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Fontos információk a Kuvan egyes összetevőiről

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell szedni a Kuvant?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Adagolás PKU esetén

A Kuvan ajánlott kezdő adagja PKU-ban szenvedő betegeknél testtömeg-kilogrammonként 10 mg. A Kuvant naponta egyszer, a felszívódás fokozása érdekében étkezés közben kell bevinni, minden nap ugyanabban az időpontban, lehetőleg reggel. Állapotától függően kezelőorvosa módosíthatja az adagot, mely testtömeg-kilogrammonként általában napi 5 és 20 mg között változik.

Adagolás BH4-hiány esetén

A Kuvan ajánlott kezdő adagja BH4-hiányban szenvedő betegeknél 2 – 5 mg testtömeg-kilogrammonként. A felszívódás fokozására az oldódó Kuvan tablettákat étkezéssel együtt vegye be. A teljes napi adagot ossza el 2-3 kisebb adagra, melyeket a nap folyamán vegyen be. Az Ön állapotától függően kezelőorvosa módosíthatja az adagot, ez testtömeg-kilogrammonként legfeljebb napi 20 mg lehet.

Az alábbi táblázat azt mutatja be, hogyan számítják a megfelelő adagot

Testtömeg (kg)	100 mg-os tabletták száma (dózis: 10 mg/kg)	100 mg-os tabletták száma (dózis: 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Az alkalmazás módja

PKU-ban szenvedő betegek esetén a napi teljes adagot naponta egyszer kell bevenni, ugyanabban az időben, lehetőleg reggel.

BH4-hiányban szenvedő betegek esetén a napi teljes adagot 2-3 kisebb dózisban kell bevenni a nap folyamán.

Alkalmazás bármely betegnél

Az előírt számú tablettát tegye egy pohár vagy csésze vízbe az alább pontosan leírtak szerint, és keverje, amíg fel nem oldódik.

A tabletták feloldódása néhány percig is eltarthat. A tabletták gyorsabb oldódása érdekében a tablettákat összetörheti. Az oldatban esetleg apró részecskék lesznek láthatók, ez azonban nem befolyásolja a gyógyszer hatékonyságát. A Kuvan-ból készített oldatot az elkészítést követő 15–20 percen belül, étkezés közben kell meginni.

Ne nyelje le a gyógyszerrel együtt a tartályban lévő nedvszívó kapszulát.

Alkalmazása 20 kg feletti testtömegű betegeknél

A tablettákat egy pohár vagy csésze (120 – 240 ml) vízbe kell tenni és feloldódásig keverni kell.

Alkalmazása legfeljebb 20 kg-os testtömegű gyermekeknél

Az adag a testtömegtől függ. Gyermeke növekedésével az adag változni fog. Kezelőorvosa közölni fogja Önnel:

- az egy adaghoz szükséges Kuvan tabletták számát;
- az egy adag Kuvan elkeveréséhez szükséges víz mennyiségét;
- az oldat mennyiségét, amelyet be kell adnia gyermekének az előírt adag betartásához.

Gyermekeének étkezés közben kell meginnia az oldatot.

A feloldást követő 15-20 percen belül adja be gyermekének az előírt mennyiségű oldatot. Amennyiben a tabletták feloldását követő 15-20 percen belül nem tudja beadni gyermekének az adagját, akkor. Új oldatot kell készítenie, mivel a fel nem használt oldat 20 percen túl nem használható fel.

A gyermek Kuvan adagjának elkészítéséhez és beadásához szükséges kellékek

- Az egy adaghoz szükséges számú Kuvan tabletták
- Egy 20, 40, 60 és 80 ml-es beosztásokkal ellátott adagoló pohár
- Egy pohár vagy csésze

- Kiskanál vagy egyéb tiszta eszköz a keveréshez
- Szájfecskendő (1 ml-es beosztásokkal ellátva) (legfeljebb 10 ml-es mennyiség alkalmazásához 10 ml-es adagoló szájfecskendő, 10 ml-nél nagyobb mennyiség alkalmazásához 20 ml-es adagoló szájfecskendő)

Kérjen kezelőorvosától adagoló poharat a tabletták feloldásához és 10 ml-es vagy 20 ml-es szájfecskendőt, ha nem rendelkezik ezekkel a kellékekkel.

Az adag előkészítésének és bevételének lépései:

- Tegye az előírt számú tablettát az adagoló pohárba. Öntse a megfelelő mennyiségű vizet az adagoló pohárba kezelőorvosa utasításainak megfelelően (kezelőorvosa mondhatta például, hogy 20 ml-t használjon egy Kuvan tablettá feloldásához). Győződjön meg róla, hogy a folyadék mennyisége megfelel annak a mennyiségnek, amit kezelőorvosa mondott Önnek. Keverje a kiskanállal vagy egy tiszta eszközzel, amíg a tabletták fel nem oldódnak.
- Ha kezelőorvosa azt mondta Önnek, hogy az oldatnak csak egy részét kell alkalmaznia, akkor tegye a szájfecskendő hegyét az adagoló pohárba. A dugattyút lassan hátrahúzza szívja fel a kezelőorvosa utasításának megfelelő mennyiséget.
- Adagolja át az oldatot a gyógyszer alkalmazásához használt pohárba vagy csészébe, lassan nyomva a dugattyút, amíg a szájfecskendőben lévő oldat teljes mennyisége a pohárba vagy csészébe nem kerül (ha például kezelőorvosa azt mondta, hogy 40 ml vízben oldjon fel két Kuvan tablettát, és 30 ml-t adjon be gyermekének, akkor kétszer kell használnia a 20 ml-es szájfecskendőt a 30 ml (pl. 20 ml + 10 ml) oldat felszívásához és az alkalmazáshoz használt pohárba vagy csészébe történő átadagolásához. Legfeljebb 10 ml-es mennyiség alkalmazásához használjon 10 ml-es szájfecskendőt, 10 ml-nél nagyobb mennyiség alkalmazásához pedig 20 ml-es szájfecskendőt.
- Ha gyermeke túl kicsi ahhoz, hogy pohárból vagy csészéből igyon, akkor az oldatot beadhatja a szájfecskendővel. Szívja fel az adagoló pohárban elkészített oldatból az előírt mennyiséget, és tegye a fecskendő hegyét kisgyermeke szájába. Irányítsa a szájfecskendő hegyét a gyermek valamelyik oldali orcájának irányába. Egyszerre kis mennyiséget beadva lassan nyomja be a dugattyút, amíg a szájfecskendőben lévő oldat teljes mennyiségét be nem adta.
- Az esetlegesen megmaradt oldatot dobja ki. Vegye ki a dugattyút a szájfecskendő hengeréből. Meleg vízzel mossa el a szájfecskendő mindkét részét és az adagoló poharat, és hagyja a levegőn megszáradni. Miután a szájfecskendő megszáradt, tegye vissza a dugattyút a hengerbe. A következő használatig tegye el a szájfecskendőt és az adagoló poharat.

Ha az előírtnál több Kuvant vett be

Amennyiben az előírtnál több Kuvant vett be, mellékhatásokat, így fejfájást és szédülést észlelhet. Azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az előírtnál több Kuvant vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Kuvant

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Vegye be a következő adagot a szokásos időben.

Ha idő előtt abbahagyja a Kuvan szedését

Ne hagyja abba a Kuvan szedését anélkül, hogy előtte ezt ne beszélte volna meg kezelőorvosával, mivel a fenilalaninszint emelkedhet a vérében.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány esetben allergiás reakciókról (például bőrkiütésekről és súlyos reakciókról) számoltak be. Ezek gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg).

Ha Önnél vörös, viszkető, kidudorodó felületek alakulnak ki (csalánkiütés), folyik az orra, szívdverése gyorsra vagy szabálytalanná válik, megduzzad a nyelve és a torka, tüszög, sípolva vesz levegőt, súlyos légzési elégtelenség vagy szédülés lép fel, ez arra utalhat, hogy Önnél súlyos allergiás reakció alakult ki a gyógyszerrel szemben. Ha ezeket a tüneteket észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek)
Fejfájás és orrfolyás.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)
Torokfájás, orrdugulás, köhögés, hasmenés, hányás, gyomorfájás, túl alacsony fenilalaninszint a vérvizsgálatok során, emésztési zavar és hányinger (lásd 2. pont: „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Gasztritisz (a gyomor nyálkahártyájának gyulladása), özofagitisz (a nyelőcső falának gyulladása).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kuvant tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kuvan?

- A készítmény hatóanyaga a szapropterin-dihidroklorid. 100 mg szapropterin-dihidroklorid oldódó tablettánként (ami 77 mg szapropterinnek felel meg).
- Egyéb összetevők: mannit (E421), vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, A típusú kroszpovidon, aszkorbinsav (E300), nátrium-sztearil-fumarát és riboflavin (E101).

Milyen a Kuvan és mit tartalmaz a csomagolás?

A Kuvan 100 mg oldódó tabletták színe törtfehér vagy halványsárga, egyik oldalukon „177” jelzés látható.

30, 120 vagy 240 tablettát tartalmazó, gyermekbiztos kupakkal ellátott tartályokban kerül forgalomba. Minden tartályban van egy nedvszívót (szilikagél) tartalmazó kis műanyag kapszula is. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország

Gyártó

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország

Excella GmbH & Co. KG
Nürnberger Strasse 12
Feucht 90537
Németország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Kuvan 100 mg por belsőleges oldathoz szapropterin-dihidroklorid (sapropterin dihydrochloride)

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kuvan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kuvan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Kuvant?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kuvant tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kuvan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Kuvan a szapropterin hatóanyagot tartalmazza, ami a szervezetben is jelen levő, tetrahydrobiopterinnek (BH4) nevezett molekula szintetikus másolata. A BH4-re ahhoz van szüksége a szervezetnek, hogy a fenilalaninnak nevezett aminosavat egy másik aminosav, a tirozin felépítésére alakíthassa át.

A Kuvant a vér magas fenilalaninszintjének (hiperfenilalaninémia vagy HPA), illetve a vizelet magas fenilketon-tartalmának (fenilketonuria vagy PKU) kezelésére alkalmazzák bármilyen életkorú betegeknek. A HPA-t és a PKU-t a vér kórosan magas fenilalaninszintje okozza, ami káros hatású lehet. A Kuvan egyes, a BH4-re reagáló betegeknek csökkenti ezek szintjét és segíthet növelni azt a fenilalanin-mennyiséget, amelyet még az étrend tartalmazhat.

Ezt a gyógyszert bármely korcsoportba tartozó betegeknek a BH4-hiánynak nevezett öröklődő betegség kezelésére is alkalmazzák, melyben a szervezet nem tud elegendő mennyiségű BH4-et termelni. Az igen alacsony BH4-szintek miatt a fenilalanin nem hasznosul megfelelően és annak szintje megemelkedik. Ez káros hatásokat eredményez. A Kuvan csökkenti a vérben a káros fenilalanin-többletet és fokozza az ételben lévő fenilalanin iránti toleranciát annak a BH4-nek a pótlása révén, amit a szervezet nem tud előállítani.

2. Tudnivalók a Kuvan szedése előtt

Ne szedje a Kuvant,

- ha allergiás a szapropterinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kuvan szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, különösen az alábbi esetekben:

- Ön 65 éves vagy annál idősebb,
- problémák vannak a veséjével vagy a májával,
- ha beteg, mivel betegség esetén a vér fenilalaninszintje megemelkedhet, ezért a kezelőorvossal történő megbeszélés javasolt,
- amennyiben görcshajlama van.

Amennyiben Kuvannal kezelik, kezelőorvosa meg fogja vizsgáltatni az Ön vérért, hogy megállapítsa, az mennyi fenilalanint és tirozint tartalmaz. Szükség esetén úgy dönthet, hogy módosítja a Kuvan adagját vagy az Ön étrendjét.

A diétás kezelést a kezelőorvosa által javasolt módon továbbra is folytatnia kell. Ne változtasson étrendjén anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával. Amennyiben vérének fenilalaninszintje nincs megfelelően beállítva, még akkor is súlyos ideggyógyászati problémák alakulhatnak ki Önnél, ha Kuvan-t szed. Kezelőorvosának a Kuvan-kezelés alatt továbbra is gyakran ellenőriznie kell vérének fenilalaninszintjét, **megbizonyosodva ezzel arról, hogy vérének fenilalaninszintje nem túl magas, illetve nem túl alacsony.**

Egyéb gyógyszerek és a Kuvan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen, ha az alábbiak valamelyikét alkalmazza:

- levodopa (Parkinson-kór kezelésére adják)
- rákos megbetegedés kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például metotrexát)
- bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például trimetoprim)
- értágulatot okozó gyógyszerek (például glicerín-trinitrát (GTN), izoszorbid-dinitrát (ISDN), nitroprusszid-nátrium (SNP), molszidomin, minoxidil).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha terhes, kezelőorvosa meg fogja mondani, hogy a fenilalaninszintet hogyan kell megfelelő szinten tartani. Káros hatással lehet Önre és gyermekére, amennyiben ez a teherbeesés előtt, illetve a teherbeeséskor nincs szigorúan szabályozva. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a terhesség előtt és alatt a táplálékkal történő étrendi fenilalanin-bevitel korlátozását.

Ha a szigorú diéta nem csökkenti megfelelő mértékben a fenilalanin szintjét a vérben, kezelőorvosa fontolóra fogja venni, hogy kell-e szednie ezt a gyógyszert.

Nem szabad ezt a gyógyszert szednie, ha szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kuvan várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Kuvan kálium-citrátot (E332) tartalmaz

A készítmény 0,3 mmol (vagy 12,6 mg) káliumot tartalmaz tasakonként, amit figyelembe kell venni csökkent vesefunkció vagy kontrollált kálium diéta esetén.

3. Hogyan kell szedni a Kuvant?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Adagolás PKU esetén

A Kuvan ajánlott kezdő adagja PKU-ban szenvedő betegeknél testtömeg-kilogrammonként 10 mg. A Kuvan naponta egyszer, a felszívódás fokozása érdekében étkezés közben kell bevenni, minden nap ugyanabban az időpontban, lehetőleg reggel. Állapotától függően kezelőorvosa módosíthatja az adagot, mely testtömeg-kilogrammonként általában napi 5 és 20 mg között változik.

Adagolás BH4-hiány esetén

A Kuvan ajánlott kezdő adagja BH4-hiányban szenvedő betegeknél 2 – 5 mg testtömeg-kilogrammonként. A felszívódás fokozására az oldódó Kuvan tablettákat étkezéssel együtt vegye be. A teljes napi adagot ossza el 2-3 kisebb adagra, melyeket a nap folyamán vegyen be. Az Ön állapotától függően kezelőorvosa módosíthatja az adagot, ez testtömeg-kilogrammonként legfeljebb napi 20 mg lehet.

Az alábbi táblázat azt mutatja be, hogyan számítják a megfelelő adagot

Testtömeg (kg)	100 mg-os tasakok száma (dózis: 10 mg/kg)	100 mg-os tasakok száma (dózis: 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8

Az alkalmazás módja

PKU-ban szenvedő betegek esetén a napi teljes adagot naponta egyszer kell bevenni, ugyanabban az időben, lehetőleg reggel.

BH4-hiányban szenvedő betegek esetén a napi teljes adagot 2-3 kisebb dózisban kell bevenni a nap folyamán.

Alkalmazás 20 kg-ot meghaladó testtömegű betegeknél

Győződjön meg arról, hogy tudja, mekkora adagot írt fel kezelőorvosa a Kuvan porból. Nagyobb dózis esetén kezelőorvosa Kuvan 500 mg port is felírhat az oldathoz. Tájékozódjon arról, hogyan készíthet oldatot Kuvan 100 mg porból az adagja előkészítéséhez. Csak akkor nyissa fel a tasako(ka)t, amikor készen áll a felhasználásukra.

A tasak(ok) előkészítése

- A Kuvan por belsőleges oldathoz tasakjának felnyitásához hajtsa meg és tépje el, vagy vágja el a tasakot a jobb felső sarkában lévő pontozott vonal mentén.
- Öntse a tasak(ok) tartalmát 120–240 ml vízbe. A Kuvan por vízben történő feloldódását követően az oldatnak átlátszónak és színtelennek–sárgának kell lennie.

A gyógyszer alkalmazása

- 30 percen belül igya meg az oldatot.

Alkalmazása legfeljebb 20 kg-os testtömegű gyermekeknél

A Kuvan előkészítéséhez legfeljebb 20 kg-os testtömegű gyermekek esetében csak a 100 mg-os tasakok használhatók.

Az adag a testtömegtől függ. Gyermek növekedésével az adag változni fog. Kezelőorvosa közölni fogja Önnel:

- az egy adaghoz szükséges Kuvan 100 mg tasakok számát;
- az egy adag Kuvan elkeveréséhez szükséges víz mennyiségét;
- az oldat mennyiségét, amelyet be kell adnia gyermekének az előírt adag betartásához.

Gyermekének étkezés közben kell meginnia az oldatot.

A feloldást követő 30 percen belül adja be gyermekének az előírt mennyiségű oldatot. Amennyiben a por feloldását követő 30 percen belül nem tudja beadni gyermekének az adagját, akkor új oldatot kell készítenie, mivel a fel nem használt oldat 30 percen túl nem használható fel.

A gyermek Kuvan adagjának elkészítéséhez és beadásához szükséges kellékek

- Az egy adaghoz szükséges számú Kuvan 100 mg tasak
- Egy 20, 40, 60 és 80 ml-es beosztásokkal ellátott adagoló pohár
- Egy pohár vagy csésze
- Kiskanál vagy egyéb tiszta eszköz a keveréshez
- Szájfecskendő (1 ml-es beosztásokkal ellátva) (legfeljebb 10 ml-es mennyiség alkalmazásához 10 ml-es adagoló szájfecskendő, 10 ml-nél nagyobb mennyiség alkalmazásához 20 ml-es adagoló szájfecskendő)

Kérjen kezelőorvosától adagoló poharat a por feloldásához és 10 ml-es vagy 20 ml-es szájfecskendőt, ha nem rendelkezik ezekkel a kellékekkel.

Az adag előkészítésének és bevételének lépései:

- Tegye az előírt számú Kuvan 100 mg tasakot az adagoló pohárba. Öntse a megfelelő mennyiségű vizet az adagoló pohárba kezelőorvosa utasításainak megfelelően (kezelőorvosa mondhatta például, hogy 20 ml-t használjon egy Kuvan tasak feloldásához). Győződjön meg róla, hogy a folyadék mennyisége megfelel annak a mennyiségnek, amit kezelőorvosa mondott Önnek. Keverje a kiskanállal vagy egy tiszta eszközzel, amíg a por fel nem oldódik. A por vízben történő feloldását követően az oldatnak átlátszónak és színtelennek–sárgának kell lennie.
- Ha kezelőorvosa azt mondta Önnek, hogy az oldatnak csak egy részét kell alkalmaznia, akkor tegye a szájfecskendő hegyét az adagoló pohárba. A dugattyút lassan hátrahúzva szívja fel a kezelőorvosa utasításának megfelelő mennyiséget.
- Adagolja át az oldatot a gyógyszer beadásához használt pohárba vagy csészébe, lassan nyomva a dugattyút, amíg a szájfecskendőben lévő oldat teljes mennyisége a pohárba vagy csészébe nem kerül (ha például kezelőorvosa azt mondta, hogy 40 ml vízben oldjon fel két Kuvan 100 mg tasakot, és 30 ml-t adjon be gyermekének, akkor kétszer kell használnia a 20 ml-es szájfecskendőt a 30 ml (pl. 20 ml + 10 ml) oldat felszívásához és a beadáshoz használt pohárba vagy csészébe történő átadagolásához. Legfeljebb 10 ml-es mennyiség alkalmazásához használjon 10 ml-es szájfecskendőt, 10 ml-nél nagyobb mennyiség alkalmazásához pedig 20 ml-es szájfecskendőt.
- Ha gyermeke túl kicsi ahhoz, hogy pohárból vagy csészeből igyon, akkor az oldatot beadhatja a szájfecskendővel. Szívja fel az adagoló pohárban elkészített oldatból az előírt mennyiséget, és tegye a fecskendő hegyét kisgyermek szájába. Irányítsa a szájfecskendő hegyét a gyermek valamelyik oldali orcájának irányába. Egyszerre kis mennyiséget beadva lassan nyomja be a dugattyút, amíg a szájfecskendőben lévő oldat teljes mennyiségét be nem adta.
- Az esetlegesen megmaradt oldatot dobja ki. Vegye ki a dugattyút a szájfecskendő hengeréből. Meleg vízzel mossa el a szájfecskendő mindkét részét és az adagoló poharat, és hagyja a levegőn megszáradni. Miután a szájfecskendő megszáradt, tegye vissza a dugattyút a hengerbe. A következő használatig tegye el a szájfecskendőt és az adagoló poharat.

Ha az előírtnál több Kuvant vett be

Amennyiben az előírtnál több Kuvant vett be, mellékhatásokat, így fejfájást és szédülést érezhet. Azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az előírtnál több Kuvant vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Kuvant

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Vegye be a következő adagot a szokásos időben.

Ha idő előtt abbahagyja a Kuvan szedését

Ne hagyja abba a Kuvan szedését anélkül, hogy előtte ezt ne beszélte volna meg kezelőorvosával, mivel a fenilalaninszint emelkedhet a vérében.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány esetben allergiás reakciókról (például bőrkiütésekről és súlyos reakciókról) számoltak be. Ezek gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg).

Ha Önnél vörös, viszkető, kidudorodó felületek alakulnak ki (csalánkiütés), folyik az orra, szívderecszora gyorsra vagy szabálytalanná válik, megduzzad a nyelve és a torka, tüszög, sípolva vesz levegőt, súlyos légzési elégtelenség vagy szédülés lép fel, ez arra utalhat, hogy Önnél súlyos allergiás reakció alakult ki a gyógyszerrel szemben. Ha ezeket a tüneteket észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek)

Fejfájás és orrfolyás.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

Torokfájás, orrdugulás, köhögés, hasmenés, hányás, gyomorfájás, túl alacsony fenilalaninszint a vérvizsgálatok során, emésztési zavar és hányinger (lásd 2. pont: „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Gasztritisz (a gyomor nyálkahártyájának gyulladása), özofagitisz (a nyelőcső falának gyulladása).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kuvant tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tasakon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kuvan?

- A készítmény hatóanyaga a szapropterin-dihidroklorid. 100 mg szapropterin-dihidroklorid tasakonként (ami 77 mg szapropterinnek felel meg).
- Egyéb összetevők: mannit (E421), kálium-citrát (E332), szukralóz (E955), aszkorbinsav (E300).

Milyen a Kuvan és mit tartalmaz a csomagolás?

A por belsőleges oldathoz tiszta, törtfehér vagy halványsárga por, amely 100 mg szapropterin-dihidrokloridot tartalmazó egységadagos tasakokba van töltve.

Minden doboz 30 tasakot tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Kuvan 500 mg por belsőleges oldathoz szapropterin-dihidroklorid (sapropterin dihydrochloride)

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kuvan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kuvan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Kuvant?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kuvant tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kuvan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Kuvan a szapropterin hatóanyagot tartalmazza, ami a szervezetben is jelen levő, tetrahydrobiopterinnek (BH4) nevezett molekula szintetikus másolata. A BH4-re ahhoz van szüksége a szervezetnek, hogy a fenilalaninnak nevezett aminosavat egy másik aminosav, a tirozin felépítésére alakíthassa át.

A Kuvant a vér magas fenilalaninszintjének (hiperfenilalaninémia vagy HPA), illetve a vizelet magas fenilketon-tartalmának (fenilketonuria vagy PKU) kezelésére alkalmazzák bármilyen életkorú betegeknek. A HPA-t és a PKU-t a vér kórosan magas fenilalaninszintje okozza, ami káros hatású lehet. A Kuvan egyes, a BH4-re reagáló betegeknek csökkenti ezek szintjét és segíthet növelni azt a fenilalanin-mennyiséget, amelyet még az étrend tartalmazhat.

Ezt a gyógyszert bármely korcsoportba tartozó betegeknek a BH4-hiánynak nevezett öröklődő betegség kezelésére is alkalmazzák, melyben a szervezet nem tud elegendő mennyiségű BH4-et termelni. Az igen alacsony BH4-szintek miatt a fenilalanin nem hasznosul megfelelően és annak szintje megemelkedik. Ez káros hatásokat eredményez. A Kuvan csökkenti a vérben a káros fenilalanin-többletet és fokozza az ételben lévő fenilalanin iránti toleranciát annak a BH4-nek a pótlása révén, amit a szervezet nem tud előállítani.

2. Tudnivalók a Kuvan szedése előtt

Ne szedje a Kuvant,

- ha allergiás a szapropterinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kuvan szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, különösen az alábbi esetekben:

- Ön 65 éves vagy annál idősebb,
- problémák vannak a veséjével vagy a májával,
- ha beteg, mivel betegség esetén a vér fenilalaninszintje megemelkedhet, ezért a kezelőorvossal történő megbeszélés javasolt,
- amennyiben görcshajlama van.

Amennyiben Kuvannal kezelik, kezelőorvosa meg fogja vizsgáltatni az Ön vérért, hogy megállapítsa, az mennyi fenilalanint és tirozint tartalmaz. Szükség esetén úgy dönthet, hogy módosítja a Kuvan adagját vagy az Ön étrendjét.

A diétás kezelést a kezelőorvosa által javasolt módon továbbra is folytatnia kell. Ne változtasson étrendjén anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával. Amennyiben vérének fenilalaninszintje nincs megfelelően beállítva, még akkor is súlyos ideggyógyászati problémák alakulhatnak ki Önnél, ha Kuvan-t szed. Kezelőorvosának a Kuvan-kezelés alatt továbbra is gyakran ellenőriznie kell vérének fenilalaninszintjét, **megbizonyosodva ezzel arról, hogy vérének fenilalaninszintje nem túl magas, illetve nem túl alacsony.**

Egyéb gyógyszerek és a Kuvan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen, ha az alábbiak valamelyikét alkalmazza:

- levodopa (Parkinson-kór kezelésére adják)
- rákos megbetegedés kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például metotrexát)
- bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például trimetoprim)
- értágulatot okozó gyógyszerek (például glicerín-trinitrát (GTN), izoszorbid-dinitrát (ISDN), nitroprusszid-nátrium (SNP), molszidomin, minoxidil).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha terhes, kezelőorvosa meg fogja mondani, hogy a fenilalaninszintet hogyan kell megfelelő szinten tartani. Káros hatással lehet Önre és gyermekére, amennyiben ez a teherbeesés előtt, illetve a teherbeeséskor nincs szigorúan szabályozva. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a terhesség előtt és alatt a táplálékkal történő étrendi fenilalanin-bevitel korlátozását.

Ha a szigorú diéta nem csökkenti megfelelő mértékben a fenilalanin szintjét a vérben, kezelőorvosa fontolóra fogja venni, hogy kell-e szednie ezt a gyógyszert.

Nem szabad ezt a gyógyszert szednie, ha szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kuvan várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Kuvan kálium-citrátot (E332) tartalmaz

A készítmény 1,6 mmol (vagy 62,7 mg) káliumot tartalmaz tasakonként, amit figyelembe kell venni csökkent vesefunkció vagy kontrollált kálium diéta esetén.

3. Hogyan kell szedni a Kuvant?

A Kuvan 500 mg kizárólag 25 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetén használható.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Adagolás PKU esetén

A Kuvan ajánlott kezdő adagja PKU-ban szenvedő betegeknél testtömeg-kilogrammonként 10 mg. A Kuvant naponta egyszer, a felszívódás fokozása érdekében étkezés közben kell bevenni, minden nap ugyanabban az időpontban, lehetőleg reggel. Állapotától függően kezelőorvosa módosíthatja az adagot, mely testtömeg-kilogrammonként általában napi 5 és 20 mg között változik.

Adagolás BH4-hiány esetén

A Kuvan ajánlott kezdő adagja BH4-hiányban szenvedő betegeknél 2 – 5 mg testtömeg-kilogrammonként. A felszívódás fokozására az oldódó Kuvan tablettákat étkezéssel együtt vegye be. A teljes napi adagot ossza el 2-3 kisebb adagra, melyeket a nap folyamán vegyen be. Az Ön állapotától függően kezelőorvosa módosíthatja az adagot, ez testtömeg-kilogrammonként legfeljebb napi 20 mg lehet.

Az alkalmazás módja

PKU-ban szenvedő betegek esetén a napi teljes adagot naponta egyszer kell bevenni, ugyanabban az időben, lehetőleg reggel.

BH4-hiányban szenvedő betegek esetén a napi teljes adagot 2-3 kisebb dózisban kell bevenni a nap folyamán.

Győződjön meg arról, hogy tudja, mekkora adagot írt fel kezelőorvosa a Kuvan porból. Az oldat pontos adagolása érdekében kezelőorvosa Kuvan 100 mg port is felírhat. Tájékozódjon róla, hogy csak az oldathoz szükséges Kuvan 500 mg port vagy mindkét gyógyszert kell alkalmaznia az adagja előkészítéséhez. Csak akkor nyissa fel a tasako(ka)t, amikor készen áll a felhasználásukra.

A tasak(ok) előkészítése:

- A Kuvan por belsőleges oldathoz tasakjának felnyitásához hajtsa meg és tépje el, vagy vágja el a tasakot a jobb felső sarkában lévő pontozott vonal mentén.
- Öntse a tasak(ok) tartalmát 120–240 ml vízbe. A por vízben történő feloldódását követően az oldatnak átlátszónak és színtelennek–sárgának kell lennie.

A gyógyszer alkalmazása

- 30 percen belül igya meg az oldatot.

Ha az előírtnál több Kuvant vett be

Amennyiben az előírtnál több Kuvant vett be, mellékhatásokat, így fejfájást és szédülést észlelhet. Azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az előírtnál több Kuvant vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Kuvant

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Vegye be a következő adagot a szokásos időben.

Ha idő előtt abbahagyja a Kuvan szedését

Ne hagyja abba a Kuvan szedését anélkül, hogy előtte ezt ne beszélte volna meg kezelőorvosával, mivel a fenilalaninszint emelkedhet a vérében.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány esetben allergiás reakciókról (például bőrkiütésekről és súlyos reakciókról) számoltak be. Ezek gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg).

Ha Önnél vörös, viszkető, kidudorodó felületek alakulnak ki (csalánkiütés), folyik az orra, szívverése gyorsá vagy szabálytalanná válik, megduzzad a nyelve és a torka, tüszög, sípólva vesz levegőt, súlyos légzési elégtelenség vagy szédülés lép fel, ez arra utalhat, hogy Önnél súlyos allergiás reakció alakult ki a gyógyszerrel szemben. Ha ezeket a tüneteket észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek)
Fejfájás és orrfolyás.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)
Torokfájás, orrdugulás, köhögés, hasmenés, hányás, gyomorfájás, túl alacsony fenilalaninszint a vérvizsgálatok során, emésztési zavar és hányinger (lásd 2. pont: „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Gasztritisz (a gyomor nyálkahártyájának gyulladása), özofagitisz (a nyelőcső falának gyulladása).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kuvant tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tasakon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kuvan?

- A készítmény hatóanyaga a szapropterin-dihidroklorid. 500 mg szapropterin-dihidroklorid tasakonként (ami 384 mg szapropterinnek felel meg).
- Egyéb összetevők: mannit (E421), kálium-citrát (E332), szukralóz (E955), aszkorbinsav (E300).

Milyen a Kuvan és mit tartalmaz a csomagolás?

A por belsőleges oldathoz tiszta, törtfehér vagy halványsárga por, amely 500 mg szapropterin-dihidrokloridot tartalmazó egységadagos tasakokba van töltve.

Minden doboz 30 tasakot tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.