

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kuvan 100 mg šķīdināmās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra šķīdināmā tablete satur 100 mg sapropterīna dihidrohlorīda (sapropterini dihydrochloridum) (atbilst 77 mg sapropterīna).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdināmā tablete

Gandrīz balta vai gaiši dzeltēna šķīdināmā tablete, ar vienā pusē uzdrukātu „177”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kuvan ir paredzēts lietošanai hiperfenilalanīnēmijas (HPA) ārstēšanai pieaugušajiem un visu vecumu bērniem ar fenilketonūriju (PKU), kuriem ir pierādīta efektivitāte attiecībā uz šādu ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kuvan ir arī paredzēts lietošanai hiperfenilalanīnēmijas (HPA) ārstēšanai pieaugušajiem un visu vecumu bērniem ar tetrahidrobiopterīna (BH4) deficītu, kuriem ir pierādīta efektivitāte attiecībā uz šādu ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Kuvan drīkst uzsākt un uzraudzīt ārsts ar pieredzi PKU un BH4 deficīta ārstēšanā.

Šo zāļu lietošanas laikā nepieciešams regulāri kontrolēt fenilalanīna un kopējo proteīnu uzņemšanu ar uzturu, lai nodrošinātu adekvātu asins fenilalanīna līmeni un uztures bilanci.

Ja HPA vai nu PKU vai BH4 deficīta dēļ ir hronisks stāvoklis, un reiz pierādīta efektivitāte, Kuvan paredzēts ilgstošai lietošanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas

PKU

Kuvan sākuma deva pieaugušiem un bērniem ar PKU ir 10 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi dienā. Deva tiek pielāgota parasti starp 5 un 20 mg/kg/dienā, lai sasniegtu un uzturētu adekvātu fenilalanīna līmeni asinīs, kā noteicis ārsts.

BH4 deficīts

Kuvan sākuma deva pieaugušiem un bērniem ar BH4 deficītu ir 2 līdz 5 mg/kg ķermeņa masas, kas ir kopējā dienas deva. Devas var pielāgot līdz kopā 20 mg/kg/dienā.

Kuvan tiek piedāvāts 100 mg tablešu veidā. Aprēķinātā dienas deva, kas balstīta uz ķermeņa masu, jānoapaļo līdz tuvākajam skaitlim, kas dalās ar 100. Piemēram, aprēķinātā dienas deva 401 līdz 450 mg jānoapaļo līdz 400 mg, kas atbilst 4 tabletēm. Aprēķinātā deva 451 mg līdz 499 mg jānoapaļo līdz 500 mg, kas atbilst 5 tabletēm.

Devu pielāgošana

Ārstēšana ar sapropterīnu var samazināt fenilalanīna līmeni asinīs zem vēlamā terapeitiskā līmeņa. Lai sasniegtu un uzturētu fenilalanīna līmeni asinīs vēlamā terapeitiskajā diapazonā, var būt nepieciešama Kuvan devas pielāgošana, vai izmainīt ar uzturu uzņemtā fenilalanīna daudzumu.

Pēc katras devas pielāgošanas vienu līdz divas nedēļas ilgi jākontrolē fenilalanīna un tirozīna līmeņi, īpaši pediatrikajā populācijā, un pēc tam bieži jāveic novērošana pēc ārstējošā ārsta norādījuma.

Ja Kuvan lietošanas laikā tiek novērota nepietiekama asins fenilalanīna līmeņa kontrole, pirms sapropterīna devas pielāgošanas jāizvērtē, vai pacients pareizi lieto terapiju un ievēro diētu.

Terapijas atcelšana jāveic tikai ārsta uzraudzībā. Var būt nepieciešama biežāka novērošana, jo var paaugstināties fenilalanīna līmenis asinīs. Lai uzturētu asins fenilalanīna līmeni vēlamajās terapeitiskajās robežās, var būt nepieciešama diētas maiņa.

Reakcijas noteikšana

Vissvarīgāk uzsākt ārstēšanu, cik agri iespējams, lai izvairītos no neatgriezeniskiem nervu sistēmas traucējumu klīniskiem simptomiem bērniem un izziņas deficītu un psihiskiem traucējumiem pieaugušiem ilgstoša asins fenilalanīna līmeņa paaugstināšanās dēļ.

Zāļu efektivitāte tiek noteikta, izpētot asins fenilalanīna līmeņa samazināšanos. Fenilalanīna līmenis asinīs jāpārbauda pirms Kuvan lietošanas un 1 nedēļu pēc lietošanas pie rekomendētām sākuma devām. Ja tiek novērota neapmierinoša fenilalanīna līmeņa samazināšanās asinīs, devu ik nedēļas var paaugstināt līdz maksimālai devai 20 mg/kg/dienā, nepārtraukti viena mēneša laikā ik nedēļu kontrolējot fenilalanīna līmeni asinīs. Šī perioda laikā fenilalanīna uzņemšana ar barību jā saglabā nemainīgā līmenī.

Kā apmierinoša reakcija tiek definēta ≥ 30 procentīga asins fenilalanīna līmeņa samazināšanās vai sasniegtais fenilalanīna līmenis asinīs, kādu noteicis ārstējošais ārsts individuāli pacientam. Pacienti, kuri nevar sasniegt šo reakcijas līmeni izvēlētajā vienu mēnesi ilgā pārbaudes periodā, jāvērtē kā nereaģējoši, un šos pacientus nedrīkst ārstēt ar Kuvan, un viņiem Kuvan lietošana ir jāpārtrauc.

Ja reiz noteikta reakcijas spēja attiecībā uz zālēm, devu var pielāgot robežās 5 līdz 20 mg/kg/dienā atbilstoši reakcijai pret terapiju.

Rekomendē vienu vai divas nedēļas pēc katras devas pielāgošanas pārbaudīt fenilalanīna un tirozīna līmeņus asinīs un pēc tam tos bieži kontrolēt atbilstoši ārstējošā ārsta norādījumiem.

Pacientiem, kurus ārstē ar Kuvan, jāturpina ierobežota fenilalanīna diēta un regulāri jāveic klīniska izvērtēšana (piemēram, fenilalanīna un tirozīna līmeņu asinīs, barības uzņemšanas un psihomotorās attīstības kontrole).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Kuvan drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, nav pierādīta. Parakstot zāles gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Kuvan drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar aknu vai nieru mazspēju, nav pierādīta. Parakstot zāles šādiem pacientiem, ir jāievēro piesardzība.

Pediatrikajā populācijā

Devu noteikšana pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem ir vienāda.

Lietošanas veids

Kuvan tabletes jālieto ēdienreizes laikā, lai palielinātu absorbciju.

Pacientiem, kuriem ir PKU, Kuvan jālieto kā vienreizēja deva, vienā un tajā pašā laikā katru dienu, ieteicams no rīta.

Pacientiem, kuriem ir BH4 nepietiekamība, kopējā dienas deva jāsadala 2 vai 3 reizes devās, ko ordinē dienas laikā.

Pacientiem jānorāda, ka nedrīkst norīt žāvējošo kapsulu, kas atrodas pudelē.

Izrakstītais tablešu skaits jāievieto glāzē vai tasē ar ūdeni un jāmais, līdz izšķīst. Lai tabletes izšķīstu, nepieciešamas dažas minūtes. Lai tabletes ātrāk izšķīstu, tās var sasmalcināt. Šķīdumā var būt redzamas smalkas daļiņas, bet tās neietekmēs zāļu iedarbīgumu. Šķīdums jāizdzer 15 līdz 20 minūšu laikā.

Pacienti ar ķermeņa masu virs 20 kg

Izrakstīto tablešu skaits jāievieto glāzē vai tasē ar 120 līdz 240 ml ūdens un jāmais, līdz izšķīst.

Bērni ar ķermeņa masu līdz 20 kg

Mērierīces, kas nepieciešamas dozēšanai bērniem ar ķermeņa masu līdz 20 kg (t.i., mērkausiņš ar gradācijas iedaļām 20, 40, 60, 80 ml; 10 ml un 20 ml šļirces perorālai ievadīšanai ar gradācijas iedaļām pa 1 ml), nav iekļautas Kuvan iepakojumā. Šīs ierīces tiek piegādātas pacientu aprūpētājiem specializētajos pediatrijas centros, kuros ārstē iedzimtus vielmaiņas traucējumus.

Atkarībā no devas (mg/kg/dienā) atbilstošais tablešu skaits jāizšķīdina ūdens tilpumā, kas norādīts no 1. līdz 4. tabulai; lietojamā šķīduma tilpums jāaprēķina, vadoties pēc izrakstītās kopējās dienas devas. Lai iegūtu devu 2, 5, 10 un 20 mg/kg/dienā, izrakstītais tablešu skaits jāievieto mērkausiņā (ar atbilstošām gradācijas iedaļām – 20, 40, 60 un 80 ml) kopā ar ūdens daudzumu, kas norādīts no 1. līdz 4. tabulai, un jāmais, līdz izšķīst.

Ja nepieciešams lietot tikai daļu no šī šķīduma, jāizmanto šļirce perorālai ievadīšanai, ar kuru ievēl vajadzīgo šķīduma tilpumu. Šķīdumu pēc tam var pārvietot uz citu mērkausiņu zāļu lietošanai. Maziem bērniem var izmantot šļirci perorālai ievadīšanai. 10 ml šļirce perorālai ievadīšanai jāizmanto ≤10 ml tilpuma ievadīšanai, bet 20 ml šļirce perorālai ievadīšanai >10 ml tilpuma ievadīšanai.

1. tabula: dozēšanas tabula, lietojot 2 mg/kg dienā bērniem ar ķermeņa masu līdz 20 kg

Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg/dienā)	Izšķīdināto tablešu skaits (ar stiprumu tikai 100 mg)	Izšķīdināšanas tilpums (ml)	Lietojamais šķīduma tilpums (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

*Norāda kopējās dienas devas apjomu.

Izmetiet neizlietoto tablešu šķīdumu 20 minūšu laikā.

2. tabula: dozēšanas tabula, lietojot 5 mg/kg dienā bērniem ar ķermeņa masu līdz 20 kg

Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg/dienā)	Izšķīdināto tablešu skaits (ar stiprumu tikai 100 mg)	Izšķīdināšanas tilpums (ml)	Lietojamais šķīduma tilpums (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

*Norāda kopējās dienas devas apjomu.

Izmetiet neizlietoto tablešu šķīdumu 20 minūšu laikā.

3. tabula: dozēšanas tabula, lietojot 10 mg/kg dienā bērniem ar ķermeņa masu līdz 20 kg

Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg/dienā)	Izšķīdināto tablešu skaits (ar stiprumu tikai 100 mg)	Izšķīdināšanas tilpums (ml)	Lietojamais šķīduma tilpums (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

*Norāda kopējās dienas devas apjomu.

Izmetiet neizlietoto tablešu šķīdumu 20 minūšu laikā.

4. tabula: dozēšanas tabula, lietojot 20 mg/kg dienā bērniem ar ķermeņa masu līdz 20 kg

Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg/dienā)	Izšķīdināto tablešu skaits (ar stiprumu tikai 100 mg)	Izšķīdināšanas tilpums (ml)	Lietojamais šķīduma tilpums (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

*Norāda kopējās dienas devas apjomu.

Izmetiet neizlietoto tablešu šķīdumu 20 minūšu laikā.

Veicot tīrīšanu, virzulis jāizņem no šļirces perorālai ievadīšanai cilindri. Abas šļirces perorālai ievadīšanai daļas un mērkausiņš jāizmazgā siltā ūdenī un jāļauj tiem gaisā izžūt. Kad šļirce perorālai ievadīšanai ir sausa, virzulis jāievieto atpakaļ cilindri. Šļirce perorālai ievadīšanai un mērkausiņš jāuzglabā līdz nākamajai lietošanas reizei.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Uzņemšana ar diētu

Pacientiem, ko ārstē ar Kuvan, jāturpina ievērot ierobežota fenilalanīna diēta, un viņi regulāri klīniski jāpārbauda (piemēram, asins fenilalanīna un tirozīna līmeņu kontrole, barības uzņemšanas un psihomotorās attīstības kontrole).

Zems fenilalanīna un tirozīna līmenis asinīs

Ilgstoša vai atkārtota fenilalanīna-tirozīna-dihidroksi-L-fenilalanīna (DOPA) metaboliskā loka disfunkcija var izraisīt organisma proteīnu un neiromediatoru sintēzes nepietiekamību. Ilgstoša zemu fenilalanīna un tirozīna līmeņu ietekme bērībā ir bijusi saistīta ar traucētu nervu sistēmas attīstību. Lai nodrošinātu adekvātu asins fenilalanīna un tirozīna līmeņu kontroli un sabalansētu diētu, Kuvan lietošanas laikā nepieciešama aktīva ar diētu uzņemtā fenilalanīna un kopējo proteīnu kontrole.

Veselības traucējumi

Slimības laikā rekomendē konsultēšanos ar ārstu, jo var paaugstināties fenilalanīna līmenis asinīs.

Krampji

Piesardzība jāievēro, ja izraksta Kuvan pacientiem, kuri saņem levodopu. Pacientiem ar BH-4 deficītu levodopa un sapropterīna vienlaicīgas lietošanas laikā ir novēroti krampji, krampju saasināšanās, paaugstināta uzbudināmība un kairināmība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Atcelšana var izpausties kā fenilalanīna līmeņa paaugstināšanās līdz vēl augstākam līmenim, nekā pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lai gan vienlaicīga dihidrofolātreduktāzes inhibitoru (piemēram, metotreksāta, trimetoprīma) lietošana nav pētīta, šādas zāles var kavēt BH4 metabolismu. Lietojot šādas zāles vienlaicīgi ar Kuvan, rekomendē ievērot piesardzību.

BH4 ir slāpekļa oksīda sintēzes kofaktors. Rekomendē ievērot piesardzību, vienlaicīgi ar Kuvan lietojot visas zāles, kas izraisa vazodilatāciju, ieskaitot tās, kuras lieto lokāli un, kas ietekmē slāpekļa oksīda (NO) metabolismu vai darbību, tajā skaitā klasiskos NO donorus (piemēram, gliceriltrinitrātu (GTN), izosorbīda dinitrātu (ISDN), nātrija nitroprusīdu (SNP), molsidomīnu), fosfodiesterāzes tipa 5 (PDE-5) inhibitorus un minoksidilu.

Piesardzība jāievēro, ja izraksta Kuvan pacientiem, kuri saņem levodopu. Pacientiem ar BH4 deficītu levodopa un sapropterīna vienlaicīgas lietošanas laikā ir novēroti krampji, krampju saasināšanās, paaugstināta uzbudināmība un kairināmība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par sapropterīna lietošanu grūtniecības laikā, tai skaitā dati no Kuvan reģistriem KAMPER un PKUDOS ir ierobežoti. Dati ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par izraisītām malformācijām vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nekontrolēts mātes fenilalanīna līmenis ir saistīts ar augstu intelektuālo traucējumu, mikrocefālijas, sirds anomāliju, augšanas ierobežojumu un sejas dismorfisma sastopamību pēcnācējiem. Pirms grūtniecības un tās laikā tādēļ stingri jākontrolē mātes fenilalanīna līmenis asinīs. Pirmās izvēles ārstēšana šai pacienšu grupai ir ārsta uzraudzītā diētas fenilalanīna ierobežošana pirms grūtniecības un visā tās laikā.

Kuvan lietošana jāapsver tikai tad, ja stingra diētas kontrole adekvāti nesamazina fenilalanīna līmeni asinīs. Izrakstot sapropterīnu grūtniecēm, jāievēro piesardzība.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sapropterīns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Kuvan nav ieteicams barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos netika konstatēta sapropterīna ietekme uz mātišu vai tēviņu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kuvan neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskos pētījumos ar Kuvan apmēram 35% no 579 pacientiem vecumā no 4 gadiem, kuri saņēma ārstēšanu ar sapropterīna dihidrohlorīdu (5 līdz 20 mg/kg/dienā), novēroja blakusparādības. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija galvassāpes un rinoreja.

Papildus klīniskajā pētījumā apmēram 30% no 27 bērniem vecumā līdz 4 gadiem, kuri saņēma ārstēšanu ar sapropterīna dihidrohlorīdu (10 vai 20 mg/kg/dienā), novēroja blakusparādības. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija „samazināts aminoskābju līmenis” (hipofenilalaninēmija), vemšana un rinīts.

Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Galvenajos klīniskajos Kuvan pētījumos un pēcreģistrācijas periodā tika identificētas sekojošas blakusparādības.

Turpmāk izmantota šāda sastopamības biežuma klasifikācija:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp nopietnas alerģiskas reakcijas) un izsitumi.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: hipofenilalaninēmija.

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti bieži: rinoreja.

Bieži: rīkles un balsenes sāpes, aizlikts deguns, klepus.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: caureja, vemšana, sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša.

Nav zināmi: gastrīts, ezofagīts.

Pediatriskā populācija

Bērniem sastopamais blakusparādību biežums, veids un smagums pēc būtības bija līdzīgs pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņots, ka pēc saproterīna dihidrohlorīda devu lietošanas, kas pārsniedz rekomendēto maksimālo devu 20 mg/kg/dienā, novērotas galvassāpes un reibonis. Pārdozēšanas ārstēšanai jābūt simptomātiskai. Pētījumā ar vienu supratherapeitisko devu 100 mg/kg (5 reizes pārsniedz maksimālo rekomendēto devu) tika novērota QT intervāla saīsināšanās (-8,32 ms); tas jāņem vērā, vadot ārstēšanu pacientiem ar esošu QT intervāla saīsināšanos (piem., pacientiem ar pārmantotu īsā QT intervāla sindromu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: A16AX07

Darbības mehānisms

Hiperfenilalaninēmija (HPA) ir diagnosticēta kā nenormāla asins fenilalanīna līmeņu paaugstināšanās, un to parasti izraisa autosomāli recesīvas gēnu mutācijas, kas kodē enzīmu fenilalanīnhidroksilāzi (fenilketonūrijas, PKU gadījumā) vai enzīmus, kas iesaistīti 6R-tetrahydrobiopterīna (6R-BH4) biosintēzē vai reģenerācijā (BH4 deficīta gadījumā). BH4 deficīts ir traucējumu grupa, ko izraisa gēnu mutācijas vai izdzēšanas, kas kodē vienu no pieciem enzīmiem, kas iesaistīti BH4 biosintēzē vai reciklizācijā. Abos gadījumos fenilalanīns nevar tikt efektīvi transformēts par aminoskābi tirozīnu, izraisot fenilalanīna līmeņa paaugstināšanos asinīs.

Sapropterīns ir dabīgā 6R-BH4 sintētiskā versija, un ir fenilalanīna, tirozīna un triptofāna hidroksilāžu kofaktors.

Kuvan ordinēšanas loģiskais pamatojums pacientiem ar uz BH4-reaģējošu PKU ir paaugstināt nepietiekamo fenilalanīnhidrolāzes aktivitāti un tādā veidā pietiekoši palielināt vai atjaunot fenilalanīna oksidatīvo metabolismu, lai samazinātu vai uzturētu fenilalanīna līmeni asinīs, novērstu vai samazinātu tālāku fenilalanīna uzkrāšanos un palielinātu toleranci attiecībā uz fenilalanīna uzņemšanu ar diētu. Kuvan ordinēšanas loģiskais pamatojums pacientiem ar BH4 deficītu ir aizvietot BH4 nepietiekošo līmeni, tādā veidā atjaunojot fenilalanīnhidroksilāzes aktivitāti.

Klīniskā efektivitāte

Kuvan klīniskās attīstības programmas III fāze ietvēra 2 randomizētus placebo-kontrolētus pētījumus pacientiem ar PKU. Šo pētījumu rezultāti pierāda Kuvan efektivitāti, lai samazinātu asins fenilalanīna līmeni un palielinātu diētas fenilalanīna toleranci.

88 personām ar slikti kontrolētu PKU, kuriem skrīninga testos bija paaugstināts fenilalanīna līmenis asinīs, sapropterīns 10 mg/kg/dienā būtiski samazināja fenilalanīna līmeni asinīs, salīdzinot ar placebo. Sākuma stāvokļa asins fenilalanīna līmeņi ar Kuvan ārstētā grupā un placebo grupā bija līdzīgi, ar vidējo $\pm$ SD sākuma stāvokļa asins fenilalanīna līmeni atbilstoši $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ un $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. No sākuma stāvokļa asins fenilalanīna līmeņa vidējā $\pm$ SD samazināšanās pētījuma perioda 6 nedēļas beigās bija $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ ar sapropterīnu ārstētā grupā ($n=41$), salīdzinot ar palielināšanos $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ placebo grupā ($n=47$) ($p < 0,001$). No pacientiem, kuriem sākuma stāvokļa asins fenilalanīna līmenis bija $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, 41,9% (13/31) ar sapropterīnu ārstēto pacientu un 13,2% (5/38) ar placebo ārstēto pacientu asins fenilalanīna līmenis pētījuma perioda 6. nedēļas beigās ($p=0,012$) bija $< 600 \mu\text{mol/l}$.

Atsevišķos, 10 nedēļas ilgos, placebo-kontrolētos pētījumos 45 PKU pacienti, kuru fenilalanīna līmenis tika kontrolēts ar stabilu fenilalanīnu ierobežojošu diētu (asins fenilalanīns $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ pie reģistrācijas), tika randomizēti 3 : 1, lai ārstētu ar sapropterīna dihidrohlorīdu 20 mg/kg/dienā ($n=33$) vai placebo ($n=12$). Pēc 3 nedēļu ārstēšanas ar sapropterīna dihidrohlorīdu 20 mg/kg/dienā asins fenilalanīna līmenis bija būtiski samazinājies; vidējais $\pm$ SD fenilalanīna līmeņa samazinājums attiecībā pret sākuma stāvokli šajā grupā bija $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Pēc 3 nedēļām gan sapropterīna, gan placebo grupas personas turpināja viņu fenilalanīnu ierobežojošās diētas, un fenilalanīna uzņemšanu palielināja vai samazināja, izmantojot standartizētus diētas papildinātājus ar mērķi uzturēt fenilalanīna līmeni $< 360 \mu\text{mol/l}$. Sapropterīna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija būtiskas atšķirības diētas fenilalanīna tolerancē. Vidējā $\pm$ SD diētas fenilalanīna tolerances palielināšanās bija $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/dienā}$ grupā, ko ārstēja ar sapropterīnu 20 mg/kg/dienā, salīdzinot ar $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/dienā}$ placebo grupā ($p=0,006$). Ārstēšanas ar sapropterīnu grupā vidējā $\pm$ SD kopējā diētas fenilalanīna tolerance bija $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/dienā}$ ārstēšanas laikā ar sapropterīna dihidrohlorīdu 20 mg/kg/dienā, salīdzinot ar $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/dienā}$ pirms ārstēšanas.

Pediatriskā populācija

Kuvan drošums, efektivitāte un populācijas farmakokinētika tika pētīta divos atklātos pētījumos bērniem vecumā <7 gadiem.

Pirmais bija daudzcentru, atklāts, randomizēts, kontrolēts pētījums bērniem vecumā <4 gadiem ar apstiprinātu PKU diagnozi.

56 pediatriskās populācijas pacienti ar PKU vecumā <4 gadiem tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu Kuvan 10 mg/kg/dienā kopā ar fenilalanīnu ierobežojošu diētu (n=27) vai tikai fenilalanīnu ierobežojošu diētu (n=29), 26 nedēļas ilgā pētījuma periodā.

Tika ielānāts, ka 26 nedēļas ilgā pētījuma periodā visiem pacientiem fenilalanīna līmenis asinīs saglabāsies 120-360 μmol/l intervālā (definēts kā ≥ 120 līdz <360 μmol/l), ievērojot diētu. Ja pēc aptuveni 4 nedēļām pacienta fenilalanīna tolerance nepalielinājās par >20% salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, Kuvan devu palielināja vienā paņēmienā līdz 20 mg/kg/dienā.

Šī pētījuma rezultāti liecina, ka Kuvan dienas deva 10 vai 20 mg/kg/dienā kopā ar fenilalanīnu ierobežojošu diētu izraisa statistiski ticamu ar diētu uzņemtā fenilalanīna tolerances uzlabošanos salīdzinājumā ar rezultātiem tikai pēc diētas ar ierobežotu fenilalanīna daudzumu, vienlaikus uzturot fenilalanīna līmeni asinīs mērķa intervālā (≥ 120 līdz <360 μmol/l). Koriģētā vidējā diētas fenilalanīna tolerance pacientu grupā, kas saņēma Kuvan kopā ar fenilalanīnu ierobežojošu diētu, bija 80,6 mg/kg/dienā, un tā bija statistiski ticami lielāka ($p < 0,001$) par koriģēto vidējo diētas fenilalanīna toleranci grupā, kas saņēma tikai fenilalanīnu ierobežojošu diētu (50,1 mg/kg/dienā). Klīniskā pētījuma pagarinājumā pacienti uzturēja diētas fenilalanīna toleranci, lietojot Kuvan kopā ar fenilalanīnu ierobežojošu diētu, uzrādot pastāvīgu ieguvumu ilgāk par 3,5 gadiem.

Otrs bija daudzcentru, nekontrolēts, atklāts pētījums, kas tika veikts, lai novērtētu Kuvan drošumu un efektivitāti attiecībā uz neirokognitīvās funkcijas saglabāšanu, ja Kuvan 20 mg/kg/dienā tiek saņemts kopā ar fenilalanīnu ierobežojošu diētu bērniem ar PKU, kuri dienā, kad tika apstiprināti dalībai pētījumā, bija jaunāki par 7 gadiem. Pētījuma 1. daļā (4 nedēļas) novērtēja pacientu reakciju uz Kuvan. Pētījuma 2. daļā (novērošanas periods līdz 7 gadiem) novērtēja neirokognitīvo funkciju, lietojot vecumam atbilstošus pasākumus, un novēroja ilgstošas lietošanas drošumu pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz Kuvan. Pacienti ar jau esošiem neirokognitīviem traucējumiem (IQ <80) tika izslēgti no pētījuma. Deviņdesmit trīs pacienti tika uzņemti pētījuma 1. daļā un 65 pacienti tika uzņemti pētījuma 2. daļā, no kuriem 49 (75%) pacienti pabeidza pētījumu, savukārt 27 (42%) pacienti 7. gadā sniedza datus par vispārējās skalas intelektuālās attīstības koeficientu (*Full Scale Intelligence Quotient* — *FSIQ*).

Visās vecuma grupās un visos laika punktos vidējie diētas kontroles rādītāji tika uzturēti pie fenilalanīna līmeņa asinīs no 133 μmol/l līdz 375 μmol/l. Visās vecuma grupās sākuma vidējais Bailija-III rādītājs (102, SD=9,1, n=27), WPPSI-III rādītājs (101, SD=11, n=34) un WISC-IV rādītājs (113, SD=9,8, n=4) bija vidējo vērtību diapazonā.

Starp 62 pacientiem, kuriem tika veikti vismaz divi *FSIQ* novērtējumi, 95% pacientu vidējo izmaiņu ticamības intervāla apakšējā robeža vidēji 2 gadu laikā bija -1,6 punkti ar klīniski paredzamo izmaiņu robežu ± 5 punkti. Ilgstoši lietojot Kuvan bērniem, kuri pētījuma sākumā bija jaunāki par 7 gadiem, vidēji 6,5 gadu ilgā laika periodā nekādas papildu nevēlamas blakusparādības netika novērotas.

Ir veikti ierobežoti pētījumi ar pacientiem līdz 4 gadu vecumam ar BH4 deficītu, izmantojot tās pašas aktīvās vielas (sapropterīna) citu formulējumu vai neregistrētu BH4 līdzekli.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc šķīdināmās tabletes iekšķīgas lietošanas sapropterīns uzsūcās, un maksimālā koncentrācija asinīs (C_{max}) tiek sasniegta 3 līdz 4 stundās pēc devas tukšā dūšā. Sapropterīna uzsūkšanās ātrumu un apjomu

ietekmē barība. Sapropterīna uzsūkšanās ir izteiktāka pēc augsta tauku satura un augsta kaloriju satura barības, salīdzinot ar tukšu dūšu, kas izraisa vidēji par 40–85% augstākas koncentrācijas asinīs, kuras tiek sasniegtas 4 līdz 5 stundās pēc lietošanas.

Absolūtā bioloģiskā pieejamība vai bioloģiskā pieejamība cilvēkiem pēc iekšķīgas lietošanas nav zināma.

Izkliede

Neklīniskos pētījumos sapropterīns galvenokārt tiek izkļaidēts nierēs, virsnieru dziedzeros un aknās, kā tas ir izvērtēts, nosakot kopējās un samazinātās biopterīna koncentrācijas. Žurkām pēc intravenozas radioloģiski iezīmēta sapropterīna injekcijas augļos tika konstatēta radioaktivitāte. Kopējā biopterīna izdalīšanās pienā tika pierādīta žurkām pēc intravenozas ievadīšanas. Pēc 10 mg/kg sapropterīna dihidrochlorīda perorālas ievadīšanas žurkām netika novērota kopējās biopterīna koncentrācijas paaugstināšanās ne augļos, ne pienā.

Biotransformācija

Sapropterīna dihidrochlorīds galvenokārt tiek metabolizēts aknās līdz dihidrobiopterīnam un biopterīnam. Tā kā sapropterīna dihidrochlorīds ir dabīgā 6R-BH4 sintētiskā versija, cēloniski var paredzēt, ka tas tiks pakļauts tādām pašām metabolismam, ieskaitot 6R-BH4 reģenerāciju.

Eliminācija

Pēc intravenozas ievadīšanas žurkām, sapropterīna dihidrochlorīds galvenokārt tiek izdalīts urīnā. Pēc perorālas lietošanas tas galvenokārt tiek eliminēts ar fekālijām, bet nelielā daudzumā arī ar urīnu.

Populācijas farmakokinētika

Sapropterīna populācijas farmakokinētikas analīze, iekļaujot pacientus no dzimšanas līdz 49 gadu vecumam, uzrādīja, ka vienīgi ķermeņa masa nozīmīgi ietekmē klīrensu vai izkļaides tilpumu.

Zāļu mijiedarbība

In vitro pētījumi

Lietojot *in vitro*, sapropterīns nenomāca CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4/5 un nestimulēja CYP1A2, 2B6 vai 3A4/5.

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu, pastāv iespēja, ka sapropterīna dihidrochlorīda lietošana terapeitiskās devās varētu nomākt p-glikoproteīnu (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP) zarnās. BCRP nomākšanai ir nepieciešama lielāka Kuvan koncentrācija zarnās nekā P-gp nomākšanai, jo BCRP (IC₅₀=267 μM) nomākšanas spēja zarnās ir zemāka par P-gp (IC₅₀=158 μM).

In vivo pētījumi

Veselām pētāmām personām Kuvan vienreizējas devas ievadīšana pie maksimālās terapeitiskās devas 20 mg/kg neatstāja nekādu ietekmi uz vienlaikus lietotā digoksīna (P-gp substrāts) vienreizējas devas farmakokinētiku. Pamatojoties uz *in vitro* un *in vivo* pētījuma rezultātiem, maz ticams, ka Kuvan vienlaicīga lietošana varētu palielināt tādu zāļu, kas ir BCRP substrāti, sistēmisku iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu (CNS, elpošanas sistēma, sirds un asinsvadu sistēma, uroģenitālā sistēma) un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Novērots palielināts izmainītas nieru mikroskopiskās morfoloģijas (bazofilo savācējkanāliņu) sastopamības biežums žurkām pēc pastāvīgas sapropterīna dihidrohlorīda perorālas ievadīšanas, izmantojot devas, kas nedaudz pārsniedza maksimālās rekomendētās devas cilvēkiem.

Konstatēts, ka sapropterīns ir nedaudz mutagēns baktēriju šūnās, un Ķīnas kāmjū plaušu un olnīcu šūnās konstatēts hromosomu aberāciju pieaugums. Taču, netika pierādīta sapropterīna genotoksicitāte *in vitro* testos ar cilvēka limfocītiem, kā arī *in vivo* peļu mikrokodolu testos.

Kancerogenitātes pētījumā ar pelēm, perorāli ievadot devas līdz 250 mg/kg/dienā (12,5 līdz 50 reizes pārsniedz cilvēku terapeitiskās devas) netika novērota tumorogēna iedarbība.

Gan drošības farmakoloģijas, gan atkārtotu devu toksicitātes pētījumos tika novērota vemšana. Tiek uzskatīts, ka vemšana varētu būt saistīta ar sapropterīnu saturošu šķīdumu pH.

Skaidri netika pierādīta teratogēna iedarbība žurkām un trušiem pie devām, kas apmēram 3 un 10 reizes pārsniedza maksimālās rekomendētās devas cilvēkiem attiecībā uz ķermeņa virsmu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts
Krospovidons, A tips
Askorbīnskābe (E300)
Nātrija stearilfumarāts
Riboflavīns (E101)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu aizdari. Pudeles ir aizzīmogotas ar alumīnija izolāciju. Katrā pudelē ir neliela plastmasas caurulīte ar mitrumu uzsūcošu vielu (silīcija dioksīda gels).

Katrā pudelē ir 30, 120 vai 240 tabletes.

Pudele ievietota kartona kārbā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Pacientam jānorāda, ka nedrīkst norīt pudelē esošo mitrumu uzsūcošo kapsulu.

Norādījumus par lietošanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/481/001

EU/1/08/481/002

EU/1/08/481/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008. gada 2. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 2. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Teksta pārskatīšanas datums: {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kuvan 100 mg pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

Kuvan 500 mg pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Kuvan 100 mg pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

Katra paciņa satur 100 mg sapropterīna dihidrohlorīda (sapropterini dihydrochloridum) (atbilst 77 mg sapropterīna).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra paciņa satur 0,3 mmol (12,6 mg) kālija.

Kuvan 500 mg pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

Katra paciņa satur 500 mg sapropterīna dihidrohlorīda (sapropterini dihydrochloridum) (atbilst 384 mg sapropterīna).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra paciņa satur 1,6 mmol (62,7 mg) kālija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

Gandrīz balts vai gaiši dzeltens pulveris

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kuvan ir paredzēts lietošanai hiperfenilalaninēmijas (HPA) ārstēšanai pieaugušajiem un visu vecumu bērniem ar fenilketonūriju (PKU), kuriem ir pierādīta efektivitāte attiecībā uz šādu ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kuvan ir arī paredzēts lietošanai hiperfenilalaninēmijas (HPA) ārstēšanai pieaugušajiem un visu vecumu bērniem ar tetrahydrobiopterīna (BH4) deficītu, kuriem ir pierādīta efektivitāte attiecībā uz šādu ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Kuvan drīkst uzsākt un uzraudzīt ārsts ar pieredzi PKU un BH4 deficīta ārstēšanā.

Šo zāļu lietošanas laikā nepieciešams regulāri kontrolēt fenilalanīna un kopējo proteīnu uzņemšanu ar uzturu, lai nodrošinātu adekvātu asins fenilalanīna līmeni un uztures bilanci.

Ja HPA vai nu PKU vai BH4 deficīta dēļ ir hronisks stāvoklis, un reiz pierādīta efektivitāte, Kuvan paredzēts ilgstošai lietošanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas

PKU

Kuvan sākuma deva pieaugušiem un bērniem ar PKU ir 10 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi dienā. Deva tiek pielāgota parasti starp 5 un 20 mg/kg/dienā, lai sasniegtu un uzturētu adekvātu fenilalanīna līmeni asinīs, kā noteicis ārsts.

BH4 deficīts

Kuvan sākuma deva pieaugušiem un bērniem ar BH4 deficītu ir 2 līdz 5 mg/kg ķermeņa masas, kas ir kopējā dienas deva. Devas var pielāgot līdz kopā 20 mg/kg/dienā.

Pacientiem ar ķermeņa masu virs 20 kg aprēķinātā dienas deva, kas ir balstīta uz ķermeņa masu, ir jānoapaļo līdz tuvākajiem 100 mg.

Devu pielāgošana

Ārstēšana ar sapropterīnu var samazināt fenilalanīna līmeni asinīs zem vēlamā terapeitiskā līmeņa. Lai sasniegtu un uzturētu fenilalanīna līmeni asinīs vēlamā terapeitiskajā diapazonā, var būt nepieciešama Kuvan devas pielāgošana, vai izmainīt ar uzturu uzņemtā fenilalanīna daudzumu.

Pēc katras devas pielāgošanas vienu līdz divas nedēļas ilgi jākontrolē fenilalanīna un tirozīna līmeņi, īpaši pediātriskajā populācijā, un pēc tam bieži jāveic novērošana pēc ārstējošā ārsta norādījuma.

Ja Kuvan lietošanas laikā tiek novērota nepietiekama asins fenilalanīna līmeņa kontrole, pirms sapropterīna devas pielāgošanas jāizvērtē, vai pacients pareizi lieto terapiju un ievēro diētu.

Terapijas atcelšana jāveic tikai ārsta uzraudzībā. Var būt nepieciešama biežāka novērošana, jo var paaugstināties fenilalanīna līmenis asinīs. Lai uzturētu asins fenilalanīna līmeni vēlamajās terapeitiskajās robežās, var būt nepieciešama diētas maiņa.

Reakcijas noteikšana

Vissvarīgāk uzsākt ārstēšanu, cik agri iespējams, lai izvairītos no neatgriezeniskiem nervu sistēmas traucējumu klīniskiem simptomiem bērniem un izziņas deficītu un psihiskiem traucējumiem pieaugušiem ilgstoša asins fenilalanīna līmeņa paaugstināšanās dēļ.

Zāļu efektivitāte tiek noteikta, izpētot asins fenilalanīna līmeņa samazināšanos. Fenilalanīna līmenis asinīs jāpārbauda pirms Kuvan lietošanas un 1 nedēļu pēc lietošanas pie rekomendētām sākuma devām. Ja tiek novērota neapmierinoša fenilalanīna līmeņa samazināšanās asinīs, devu ik nedēļas var paaugstināt līdz maksimālai devai 20 mg/kg/dienā, nepārtraukti viena mēneša laikā ik nedēļu kontrolējot fenilalanīna līmeni asinīs. Šī perioda laikā fenilalanīna uzņemšana ar barību jā saglabā nemainīgā līmenī.

Kā apmierinoša reakcija tiek definēta ≥ 30 procentīga asins fenilalanīna līmeņa samazināšanās vai sasniegtais fenilalanīna līmenis asinīs, kādu noteicis ārstējošais ārsts individuāli pacientam. Pacienti, kuri nevar sasniegt šo reakcijas līmeni izvēlētajā vienu mēnesi ilgā pārbaudes periodā, jāvērtē kā nereaģējoši, un šos pacientus nedrīkst ārstēt ar Kuvan, un viņiem Kuvan lietošana ir jāpārtrauc.

Ja reiz noteikta reakcijas spēja attiecībā uz zālēm, devu var pielāgot robežās 5 līdz 20 mg/kg/dienā atbilstoši reakcijai pret terapiju.

Rekomendē vienu vai divas nedēļas pēc katras devas pielāgošanas pārbaudīt fenilalanīna un tirozīna līmeņus asinīs un pēc tam tos bieži kontrolēt atbilstoši ārstējošā ārsta norādījumiem.

Pacientiem, kurus ārstē ar Kuvan, jāturpina ierobežota fenilalanīna diēta un regulāri jāveic klīniska izvērtēšana (piemēram, fenilalanīna un tirozīna līmeņu asinīs, barības uzņemšanas un psihomotorās attīstības kontrole).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Kuvan drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, nav pierādīta. Parakstot zāles gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Kuvan drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar aknu vai nieru mazspēju, nav pierādīta. Parakstot zāles šādiem pacientiem, ir jāievēro piesardzība.

Pediātriskā populācija

Devu noteikšana pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem ir vienāda.

Lietošanas veids

Kuvan jālieto ēdienreizes laikā, lai palielinātu absorbciju.

Pacientiem, kuriem ir PKU, Kuvan jālieto kā vienreizēja deva, vienā un tajā pašā laikā katru dienu, ieteicams no rīta.

Pacientiem, kuriem ir BH4 nepietiekamība, kopējā dienas deva jāsadala 2 vai 3 reizes devās, ko ordinē dienas laikā.

Šķīdums ir jāizlieto 30 minūšu laikā kopš sākotnējās izšķīdināšanas. Neizlietotais šķīdums pēc zāļu ievadīšanas ir jāizmet.

Pacienti ar ķermeņa masu virs 20 kg

Paciņas(-u) saturs ir jāieber 120 līdz 240 ml ūdens un jāmaisā, līdz izšķīst.

Bērni ar ķermeņa masu līdz 20 kg (lietot tikai paciņas ar 100 mg pulveri)

Mērierīces, kas nepieciešamas dozēšanai bērniem ar ķermeņa masu līdz 20 kg (t.i., mērkausiņš ar gradācijas iedaļām 20, 40, 60, 80 ml; 10 ml un 20 ml šļirces perorālai ievadīšanai ar gradācijas iedaļām pa 1 ml), nav iekļautas Kuvan iepakojumā. Šīs ierīces tiek piegādātas pacientu aprūpētājiem specializētajos pediātrijas centros, kuros ārstē iedzimtus vielmaiņas traucējumus.

Atbilstošais 100 mg paciņas (-u) skaits jāizšķīdina ūdens tilpumā, kas norādīts no 1. līdz 4. tabulai, vadoties pēc izrakstītās kopējās dienas devas.

Ja nepieciešams lietot tikai daļu no šī šķīduma, jāizmanto šļirce perorālai ievadīšanai, ar kuru ievēl vajadzīgo šķīduma tilpumu. Šķīdumu pēc tam var pārvietot uz citu mērkausiņu zāļu lietošanai. Maziem bērniem var izmantot šļirci perorālai ievadīšanai. 10 ml šļirce perorālai ievadīšanai jāizmanto ≤ 10 ml tilpuma ievadīšanai, bet 20 ml šļirce perorālai ievadīšanai > 10 ml tilpuma ievadīšanai.

1. tabula: dozēšanas tabula, lietojot 2 mg/kg dienā bērniem ar ķermeņa masu līdz 20 kg

Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg/dienā)	Izšķīdināto paciņu skaits (ar stiprumu tikai 100 mg)	Izšķīdināšanas tilpums (ml)	Lietojamais šķīduma tilpums (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

*Norāda kopējās dienas devas apjomu.

Izmetiet neizlietoto pulvera šķīdumu 30 minūšu laikā.

2. tabula: dozēšanas tabula, lietojot 5 mg/kg dienā bērniem ar ķermeņa masu līdz 20 kg

Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg/dienā)	Izšķīdināto paciņu skaits (ar stiprumu tikai 100 mg)	Izšķīdināšanas tilpums (ml)	Lietojamais šķīduma tilpums (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

*Norāda kopējās dienas devas apjomu.

Izmetiet neizlietoto pulvera šķīdumu 30 minūšu laikā.

3. tabula: dozēšanas tabula, lietojot 10 mg/kg dienā bērniem ar ķermeņa masu līdz 20 kg

Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg/dienā)	Izšķīdināto paciņu skaits (ar stiprumu tikai 100 mg)	Izšķīdināšanas tilpums (ml)	Lietojamais šķīduma tilpums (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

*Norāda kopējās dienas devas apjomu.

Izmetiet neizlietoto pulvera šķīdumu 30 minūšu laikā.

4. tabula: dozēšanas tabula, lietojot 20 mg/kg dienā bērniem ar ķermeņa masu līdz 20 kg

Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg/dienā)	Izšķīdināto paciņu skaits (ar stiprumu tikai 100 mg)	Izšķīdināšanas tilpums (ml)	Lietojamais šķīduma tilpums (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

*Norāda kopējās dienas devas apjomu.

Izmetiet neizlietoto pulvera šķīdumu 30 minūšu laikā.

Veicot tīrīšanu, virzulis jāizņem no šļirces perorālai ievadīšanai cilindri. Abas šļirces perorālai ievadīšanai daļas un mērkausiņš jāizmazgā siltā ūdenī un jāļauj tiem gaisā izžūt. Kad šļirce perorālai ievadīšanai ir sausa, virzulis jāievieto atpakaļ cilindri. Šļirce perorālai ievadīšanai un mērkausiņš jāuzglabā līdz nākamajai lietošanas reizei.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Uzņemšana ar diētu

Pacientiem, ko ārstē ar Kuvan, jāturpina ievērot ierobežota fenilalanīna diēta, un viņi regulāri klīniski jāpārbauda (piemēram, asins fenilalanīna un tirozīna līmeņu kontrole, barības uzņemšanas un psihomotorās attīstības kontrole).

Zems fenilalanīna un tirozīna līmenis asinīs

Ilgstoša vai atkārtota fenilalanīna-tirozīna-dihidroksi-L-fenilalanīna (DOPA) metaboliskā loka disfunkcija var izraisīt organisma proteīnu un neiromediatoru sintēzes nepietiekamību. Ilgstoša zemu fenilalanīna un tirozīna līmeņu ietekme bērnībā ir bijusi saistīta ar traucētu nervu sistēmas attīstību. Lai nodrošinātu adekvātu asins fenilalanīna un tirozīna līmeņu kontroli un sabalansētu diētu, Kuvan lietošanas laikā nepieciešama aktīva ar diētu uzņemtā fenilalanīna un kopējo proteīnu kontrole.

Veselības traucējumi

Slimības laikā rekomendē konsultēšanos ar ārstu, jo var paaugstināties fenilalanīna līmenis asinīs.

Krampji

Piesardzība jāievēro, ja izraksta Kuvan pacientiem, kuri saņem levodopu. Pacientiem ar BH-4 deficītu levodopa un sapropterīna vienlaicīgas lietošanas laikā ir novēroti krampji, krampju saasināšanās, paaugstināta uzbudināmība un kairināmība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Atcelšana var izpausties kā fenilalanīna līmeņa paaugstināšanās līdz vēl augstākam līmenim, nekā pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Kālijs

Kuvan 100 mg pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

Zāles satur 0,3 mmol (12,6 mg) kālija katrā paciņā. Jāievēro pacientiem ar nieru mazspēju vai pacientiem ar kontrolētu kālija diētu.

Kuvan 500 mg pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

Zāles satur 1,6 mmol (62,7 mg) kālija katrā paciņā. Jāievēro pacientiem ar nieru mazspēju vai pacientiem ar kontrolētu kālija diētu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lai gan vienlaicīga dihidrofolātreduktāzes inhibitoru (piemēram, metotreksāta, trimetoprīma) lietošana nav pētīta, šādas zāles var kavēt BH4 metabolismu. Lietojot šādas zāles vienlaicīgi ar Kuvan, rekomendē ievērot piesardzību.

BH4 ir slāpekļa oksīda sintēzes kofaktors. Rekomendē ievērot piesardzību, vienlaicīgi ar Kuvan lietojot visas zāles, kas izraisa vazodilatāciju, ieskaitot tās, kuras lieto lokāli un, kas ietekmē slāpekļa oksīda (NO) metabolismu vai darbību, tajā skaitā klasiskos NO donorus (piemēram, gliceriltrinitrātu (GTN), izosorbīda dinitrātu (ISDN), nātrija nitroprusīdu (SNP), molsidomīnu), fosfodiesterāzes tipa 5 (PDE-5) inhibitorus un minoksidilu.

Piesardzība jāievēro, ja izraksta Kuvan pacientiem, kuri saņem levodopu. Pacientiem ar BH4 deficītu levodopa un sapropterīna vienlaicīgas lietošanas laikā ir novēroti krampji, krampju saasināšanās, paaugstināta uzbudināmība un kairināmība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par sapropterīna lietošanu grūtniecības laikā, tai skaitā dati no Kuvan reģistriem KAMPER un PKUDOS ir ierobežoti. Dati ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par izraisītām malformācijām vai tioksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nekontrolēts mātes fenilalanīna līmenis ir saistīts ar augstu intelektuālo traucējumu, mikrocefālijas, sirds anomāliju, augšanas ierobežojumu un sejas dismorfisma sastopamību pēcnācējiem. Pirms grūtniecības un tās laikā tādēļ stingri jākontrolē mātes fenilalanīna līmenis asinīs. Pirmās izvēles ārstēšana šai pacienšu grupai ir ārsta uzraudzītā diētas fenilalanīna ierobežošana pirms grūtniecības un visā tās laikā.

Kuvan lietošana jāapsver tikai tad, ja stingra diētas kontrole adekvāti nesamazina fenilalanīna līmeni asinīs. Izrakstot sapropterīnu grūtniecēm, jāievēro piesardzība.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sapropterīns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Kuvan nav ieteicams barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos netika konstatēta sapropterīna ietekme uz mātīšu vai tēviņu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kuvan neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskos pētījumos ar Kuvan apmēram 35% no 579 pacientiem vecumā no 4 gadiem, kuri saņēma ārstēšanu ar sapropterīna dihidrohlorīdu (5 līdz 20 mg/kg/dienā), novēroja blakusparādības. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija galvassāpes un rinoreja.

Papildus klīniskajā pētījumā apmēram 30% no 27 bērniem vecumā līdz 4 gadiem, kuri saņēma ārstēšanu ar sapropterīna dihidrohlorīdu (10 vai 20 mg/kg/dienā), novēroja blakusparādības. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija „samazināts aminoskābju līmenis” (hipofenilalaninēmija), vemšana un rinīts.

Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Galvenajos klīniskajos Kuvan pētījumos un pēcreģistrācijas periodā tika identificētas sekojošas blakusparādības.

Turpmāk izmantota šāda sastopamības biežuma klasifikācija:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp nopietnas alerģiskas reakcijas) un izsitumi.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: hipofenilalaninēmija.

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti bieži: rinoreja.

Bieži: rīkles un balsenes sāpes, aizlikts deguns, klepus.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: caureja, vemšana, sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša.

Nav zināmi: gastrīts, ezofagīts.

Pediatriskā populācija

Bērniem sastopamais blakusparādību biežums, veids un smagums pēc būtības bija līdzīgs pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņots, ka pēc saproterīna dihidrohlorīda devu lietošanas, kas pārsniedz rekomendēto maksimālo devu 20 mg/kg/dienā, novērotas galvassāpes un reibonis. Pārdozēšanas ārstēšanai jābūt simptomātiskai. Pētījumā ar vienu supratherapeitisko devu 100 mg/kg (5 reizes pārsniedz maksimālo rekomendēto devu) tika novērota QT intervāla saīsināšanās (-8,32 ms); tas jāņem vērā, vadot ārstēšanu pacientiem ar esošu QT intervāla saīsināšanos (piem., pacientiem ar pārmantotu īsā QT intervāla sindromu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: A16AX07

Darbības mehānisms

Hiperfenilalaninēmija (HPA) ir diagnosticēta kā nenormāla asins fenilalanīna līmeņu paaugstināšanās, un to parasti izraisa autosomāli recesīvas gēnu mutācijas, kas kodē enzīmu fenilalanīnhidroksilāzi

(fenilketonūrijas, PKU gadījumā) vai enzīmus, kas iesaistīti 6R-tetrahidrobiopterīna (6R-BH4) biosintēzē vai reģenerācijā (BH4 deficīta gadījumā). BH4 deficīts ir traucējumu grupa, ko izraisa gēnu mutācijas vai izdzēšanas, kas kodē vienu no pieciem enzīmiem, kas iesaistīti BH4 biosintēzē vai reciklizācijā. Abos gadījumos fenilalanīns nevar tikt efektīvi transformēts par aminoskābi tirozīnu, izraisot fenilalanīna līmeņa paaugstināšanos asinīs.

Sapropterīns ir dabīgā 6R-BH4 sintētiskā versija, un ir fenilalanīna, tirozīna un triptofāna hidroksilāžu kofaktors.

Kuvan ordinēšanas loģiskais pamatojums pacientiem ar uz BH4-reaģējošu PKU ir paaugstināt nepietiekamo fenilalanīnhidrolāzes aktivitāti un tādā veidā pietiekoši palielināt vai atjaunot fenilalanīna oksidatīvo metabolismu, lai samazinātu vai uzturētu fenilalanīna līmeni asinīs, novērstu vai samazinātu tālāku fenilalanīna uzkrāšanos un palielinātu toleranci attiecībā uz fenilalanīna uzņemšanu ar diētu. Kuvan ordinēšanas loģiskais pamatojums pacientiem ar BH4 deficītu ir aizvīstot BH4 nepietiekošo līmeni, tādā veidā atjaunojot fenilalanīnhidrolāzes aktivitāti.

Klīniskā efektivitāte

Kuvan klīniskās attīstības programmas III fāze ietvēra 2 randomizētus placebo-kontrolētus pētījumus pacientiem ar PKU. Šo pētījumu rezultāti pierāda Kuvan efektivitāti, lai samazinātu asins fenilalanīna līmeni un palielinātu diētas fenilalanīna toleranci.

88 personām ar slikti kontrolētu PKU, kuriem skrīninga testos bija paaugstināts fenilalanīna līmenis asinīs, sapropterīns 10 mg/kg/dienā būtiski samazināja fenilalanīna līmeni asinīs, salīdzinot ar placebo. Sākuma stāvokļa asins fenilalanīna līmeņi ar Kuvan ārstētā grupā un placebo grupā bija līdzīgi, ar vidējo $\pm$ SD sākuma stāvokļa asins fenilalanīna līmeni atbilstoši $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ un $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. No sākuma stāvokļa asins fenilalanīna līmeņa vidējā $\pm$ SD samazināšanās pētījuma perioda 6 nedēļas beigās bija $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ ar sapropterīnu ārstētā grupā ($n=41$), salīdzinot ar palielināšanos $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ placebo grupā ($n=47$) ($p < 0,001$). No pacientiem, kuriem sākuma stāvokļa asins fenilalanīna līmenis bija $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, 41,9% (13/31) ar sapropterīnu ārstēto pacientu un 13,2% (5/38) ar placebo ārstēto pacientu asins fenilalanīna līmenis pētījuma perioda 6. nedēļas beigās ($p=0,012$) bija $< 600 \mu\text{mol/l}$.

Atsevišķos, 10 nedēļas ilgos, placebo-kontrolētos pētījumos 45 PKU pacienti, kuru fenilalanīna līmenis tika kontrolēts ar stabilu fenilalanīnu ierobežojošu diētu (asins fenilalanīns $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ pie reģistrācijas), tika randomizēti 3 : 1, lai ārstētu ar sapropterīna dihidrohlorīdu 20 mg/kg/dienā ($n=33$) vai placebo ($n=12$). Pēc 3 nedēļu ārstēšanas ar sapropterīna dihidrohlorīdu 20 mg/kg/dienā asins fenilalanīna līmenis bija būtiski samazinājies; vidējais $\pm$ SD fenilalanīna līmeņa samazinājums attiecībā pret sākuma stāvokli šajā grupā bija $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Pēc 3 nedēļām gan sapropterīna, gan placebo grupas personas turpināja viņu fenilalanīnu ierobežojošās diētas, un fenilalanīna uzņemšanu palielināja vai samazināja, izmantojot standartizētus diētas papildinājumus ar mērķi uzturēt fenilalanīna līmeni $< 360 \mu\text{mol/l}$. Sapropterīna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija būtiskas atšķirības diētas fenilalanīna tolerancē. Vidējā $\pm$ SD diētas fenilalanīna tolerance palielināšanās bija $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/dienā}$ grupā, ko ārstēja ar sapropterīnu 20 mg/kg/dienā, salīdzinot ar $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/dienā}$ placebo grupā ($p=0,006$). Ārstēšanas ar sapropterīnu grupā vidējā $\pm$ SD kopējā diētas fenilalanīna tolerance bija $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/dienā}$ ārstēšanas laikā ar sapropterīna dihidrohlorīdu 20 mg/kg/dienā, salīdzinot ar $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/dienā}$ pirms ārstēšanas.

Pediatriskā populācija

Kuvan drošums, efektivitāte un populācijas farmakokinētika tika pētīti divos atklātos pētījumos bērniem vecumā < 7 gadiem.

Pirmais bija daudzcentru, atklāts, randomizēts, kontrolēts pētījums bērniem vecumā < 4 gadiem ar apstiprinātu PKU diagnozi.

56 pediatriskās populācijas pacienti ar PKU vecumā < 4 gadiem tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu Kuvan 10 mg/kg/dienā kopā ar fenilalanīnu ierobežojošu diētu ($n=27$) vai tikai fenilalanīnu ierobežojošu diētu ($n=29$), 26 nedēļas ilgā pētījuma periodā.

Tika ielānots, ka 26 nedēļas ilgā pētījuma periodā visiem pacientiem fenilalanīna līmenis asinīs saglabāsies 120-360 $\mu\text{mol/l}$ intervālā (definēts kā ≥ 120 līdz < 360 $\mu\text{mol/l}$), ievērojot diētu. Ja pēc aptuveni 4 nedēļām pacienta fenilalanīna tolerance nepalielinājās par $>20\%$ salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, Kuvan devu palielināja vienā paņēmienā līdz 20 mg/kg/dienā.

Šī pētījuma rezultāti liecina, ka Kuvan dienas deva 10 vai 20 mg/kg/dienā kopā ar fenilalanīnu ierobežojošu diētu izraisa statistiski ticamu ar diētu uzņemta fenilalanīna tolerances uzlabošanos salīdzinājumā ar rezultātiem tikai pēc diētas ar ierobežotu fenilalanīna daudzumu, vienlaikus uzturot fenilalanīna līmeni asinīs mērķa intervālā (≥ 120 līdz < 360 $\mu\text{mol/l}$). Koriģētā vidējā diētas fenilalanīna tolerance pacientu grupā, kas saņēma Kuvan kopā ar fenilalanīnu ierobežojošu diētu, bija 80,6 mg/kg/dienā, un tā bija statistiski ticami lielāka ($p < 0,001$) par koriģēto vidējo diētas fenilalanīna toleranci grupā, kas saņēma tikai fenilalanīnu ierobežojošu diētu (50,1 mg/kg/dienā). Klīniskā pētījuma pagarinājumā pacienti uzturēja diētas fenilalanīna toleranci, lietojot Kuvan kopā ar fenilalanīnu ierobežojošu diētu, uzrādot pastāvīgu ieguvumu ilgāk par 3,5 gadiem.

Otrs bija daudzcentru, nekontrolēts, atklāts pētījums, kas tika veikts, lai novērtētu Kuvan drošumu un efektivitāti attiecībā uz neirokognitīvās funkcijas saglabāšanu, ja Kuvan 20 mg/kg/dienā tiek saņemts kopā ar fenilalanīnu ierobežojošu diētu bērniem ar PKU, kuri dienā, kad tika apstiprināti dalībai pētījumā, bija jaunāki par 7 gadiem. Pētījuma 1. daļā (4 nedēļas) novērtēja pacientu reakciju uz Kuvan. Pētījuma 2. daļā (novērošanas periods līdz 7 gadiem) novērtēja neirokognitīvo funkciju, lietojot vecumam atbilstošus pasākumus, un novēroja ilgstošas lietošanas drošumu pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz Kuvan. Pacienti ar jau esošiem neirokognitīviem traucējumiem ($\text{IQ} < 80$) tika izslēgti no pētījuma. Deviņdesmit trīs pacienti tika uzņemti pētījuma 1. daļā un 65 pacienti tika uzņemti pētījuma 2. daļā, no kuriem 49 (75%) pacienti pabeidza pētījumu, savukārt 27 (42%) pacienti 7. gadā sniedza datus par vispārējās skalas intelektuālās attīstības koeficientu (*Full Scale Intelligence Quotient* — *FSIQ*).

Visās vecuma grupās un visos laika punktos vidējie diētas kontroles rādītāji tika uzturēti pie fenilalanīna līmeņa asinīs no 133 $\mu\text{mol/l}$ līdz 375 $\mu\text{mol/l}$. Visās vecuma grupās sākuma vidējais Bailija-III rādītājs (102, $\text{SD}=9,1$, $n=27$), WPPSI-III rādītājs (101, $\text{SD}=11$, $n=34$) un WISC-IV rādītājs (113, $\text{SD}=9,8$, $n=4$) bija vidējo vērtību diapazonā.

Starpt 62 pacientiem, kuriem tika veikti vismaz divi *FSIQ* novērtējumi, 95% pacientu vidējo izmaiņu ticamības intervāla apakšējā robeža vidēji 2 gadu laikā bija $-1,6$ punkti ar klīniski paredzamo izmaiņu robežu ± 5 punkti. Ilgstoši lietojot Kuvan bērniem, kuri pētījuma sākumā bija jaunāki par 7 gadiem, vidēji 6,5 gadu ilgā laika periodā nekādas papildu nevēlamas blakusparādības netika novērotas.

Ir veikti ierobežoti pētījumi ar pacientiem līdz 4 gadu vecumam ar BH4 deficītu, izmantojot tās pašas aktīvās vielas (sapropterīna) citu formulējumu vai neregistrētu BH4 līdzekli.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc šķīdināmās tabletes iekšķīgas lietošanas sapropterīns uzsūcās, un maksimālā koncentrācija asinīs (C_{max}) tiek sasniegta 3 līdz 4 stundās pēc devas tukšā dūšā. Sapropterīna uzsūkšanās ātrumu un apjomu ietekmē barība. Sapropterīna uzsūkšanās ir izteiktāka pēc augsta tauku satura un augsta kaloriju satura barības, salīdzinot ar tukšu dūšu, kas izraisa vidēji par 40–85% augstākas koncentrācijas asinīs, kuras tiek sasniegtas 4 līdz 5 stundās pēc lietošanas.

Absolūtā bioloģiskā pieejamība vai bioloģiskā pieejamība cilvēkiem pēc iekšķīgas lietošanas nav zināma.

Izkliede

Neklīniskos pētījumos sapropterīns galvenokārt tiek izkliedēts nierēs, virsnieru dziedzeros un aknās, kā tas ir izvērtēts, nosakot kopējās un samazinātās biopterīna koncentrācijas. Žurkām pēc intravenozas radioloģiski iezīmēta sapropterīna injekcijas augļos tika konstatēta radioaktivitāte. Kopējā biopterīna izdalīšanās pienā tika pierādīta žurkām pēc intravenozas ievadīšanas. Pēc 10 mg/kg sapropterīna dihidrochlorīda perorālas ievadīšanas žurkām netika novērota kopējās biopterīna koncentrācijas paaugstināšanās ne augļos, ne pienā.

Biotransformācija

Sapropterīna dihidrochlorīds galvenokārt tiek metabolizēts aknās līdz dihidrobiopterīnam un biopterīnam. Tā kā sapropterīna dihidrochlorīds ir dabīgā 6R-BH₄ sintētiskā versija, cēloniski var paredzēt, ka tas tiks pakļauts tādām pašām metabolismam, ieskaitot 6R-BH₄ reģenerāciju.

Eliminācija

Pēc intravenozas ievadīšanas žurkām, sapropterīna dihidrochlorīds galvenokārt tiek izdalīts urīnā. Pēc perorālas lietošanas tas galvenokārt tiek eliminēts ar fekālijām, bet nelielā daudzumā arī ar urīnu.

Populācijas farmakokinētika

Sapropterīna populācijas farmakokinētikas analīze, iekļaujot pacientus no dzimšanas līdz 49 gadu vecumam, uzrādīja, ka vienīgi ķermeņa masa nozīmīgi ietekmē klīrensu vai izkļiendes tilpumu.

Zāļu mijiedarbība

In vitro pētījumi

Lietojot *in vitro*, sapropterīns nenomāca CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4/5 un nestimulēja CYP1A2, 2B6 vai 3A4/5.

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu, pastāv iespēja, ka sapropterīna dihidrochlorīda lietošana terapeitiskās devās varētu nomākt p-glikoproteīnu (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP) zarnās. BCRP nomākšanai ir nepieciešama lielāka Kuvan koncentrācija zarnās nekā P-gp nomākšanai, jo BCRP (IC₅₀=267 μM) nomākšanas spēja zarnās ir zemāka par P-gp (IC₅₀=158 μM).

In vivo pētījumi

Veselām pētāmām personām Kuvan vienreizējas devas ievadīšana pie maksimālās terapeitiskās devas 20 mg/kg neatstāja nekādu ietekmi uz vienlaikus lietotā digoksīna (P-gp substrāts) vienreizējas devas farmakokinētiku. Pamatojoties uz *in vitro* un *in vivo* pētījuma rezultātiem, maz ticams, ka Kuvan vienlaicīga lietošana varētu palielināt tādu zāļu, kas ir BCRP substrāti, sistēmisku iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu (CNS, elpošanas sistēma, sirds un asinsvadu sistēma, uroģenitālā sistēma) un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Novērots palielināts izmainītas nieru mikroskopiskās morfoloģijas (bazofilo savācējkanāliņu) sastopamības biežums žurkām pēc pastāvīgas sapropterīna dihidrochlorīda perorālas ievadīšanas, izmantojot devas, kas nedaudz pārsniedza maksimālās rekomendētās devas cilvēkiem.

Konstatēts, ka sapropterīns ir nedaudz mutagēns baktēriju šūnās, un Ķīnas kāmjū plaušu un olnīcu šūnās konstatēts hromosomu aberāciju pieaugums. Taču, netika pierādīta sapropterīna genotoksicitāte *in vitro* testos ar cilvēka limfocītiem, kā arī *in vivo* peļu mikrokodolu testos.

Kancerogenitātes pētījumā ar pelēm, perorāli ievadot devas līdz 250 mg/kg/dienā (12,5 līdz 50 reizes pārsniedz cilvēku terapeitiskās devas) netika novērota tumorogēna iedarbība.

Gan drošības farmakoloģijas, gan atkārtotu devu toksicitātes pētījumos tika novērota vemšana. Tiek uzskatīts, ka vemšana varētu būt saistīta ar saproterīnu saturošu šķīdumu pH.

Skaidri netika pierādīta teratogēna iedarbība žurkām un trušiem pie devām, kas apmēram 3 un 10 reizes pārsniedza maksimālās rekomendētās devas cilvēkiem attiecībā uz ķermeņa virsmu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Kālija citrāts (E332)
Sukraloze (E955)
Askorbīnskābe (E300)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polietilēna tereftalāta, alumīnija, polietilēna lamināta paciņa, kas aizkausēta visās četrās malās. Iekšējais noplēšanas iegriezums atrodas paciņas stūrī, lai atvieglotu paciņas atvēršanu.

Katra kastīte satur 30 paciņas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Pēc Kuvan pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai izšķīdināšanas, šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai dzeltens. Lietošanas norādījumus skatīt 4.2. apakšpunktā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/481/004 100 mg paciņa

EU/1/08/481/005 500 mg paciņa

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008. gada 2. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 2. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE UN PUDELES UZLĪME

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kuvan 100 mg šķīdināmās tabletes.
Sapropterini dihydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra šķīdināmā tablete satur 100 mg sapropterīna dihidrohlorīda (atbilst 77 mg sapropterīna).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 šķīdināmās tabletes
120 šķīdināmās tabletes
240 šķīdināmās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Katrā Kuvan pudelē atrodas neliela plastmasas caurulīte ar mitrumu uzsūcošu vielu (silīcija dioksīda gelu). Nenorijiet caurulīti vai tās saturu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kuvan

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kuvan 100 mg pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai
Kuvan 500 mg pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai
Sapropterini dihydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 100 mg sapropterīna dihydrohlorīda (atbilst 77 mg sapropterīna).
Katra paciņa satur 500 mg sapropterīna dihydrohlorīda (atbilst 384 mg sapropterīna).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur kālija citrātu (E332). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izšķīdināt. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Paciņas vienreizējai lietošanai.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kuvan 100 mg
Kuvan 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅA 100 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VIEDS(-I)

Kuvan 100 mg pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai
Saproterini dihydrochloridum

2. LIETOŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅA 500 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VIEDS(-I)

Kuvan 500 mg pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai
Sapropterini dihydrochloridum

2. LIETOŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Kuvan 100 mg šķīdināmās tabletes Sapropterini dihydrochloridum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Kuvan un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kuvan lietošanas
3. Kā lietot Kuvan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kuvan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Kuvan un kādam nolūkam tās/to lieto

Kuvan satur aktīvo vielu sapropterīnu, kas ir paša organisma vielas, ko sauc par tetrahydrobiopterīnu (BH4), sintētiska kopija. BH4 organismam nepieciešams, lai izmantotu aminoskābi, ko sauc par fenilalanīnu, citas aminoskābes, sauktas par tirozīnu, sintēzei.

Kuvan lieto hiperfenilalaninēmijas (HPA) vai fenilketonūrijas (PKU) ārstēšanā visu vecumu pacientiem. HPA un PKU izraisa pārmērīgi augsts fenilalanīna līmenis asinīs, kas var būt kaitīgs. Kuvan dažiem pacientiem, kuri reaģē uz BH4, samazina šo līmeni un var palīdzēt palielināt fenilalanīna daudzumu, kas var tikt iekļauts diētā.

Šīs zāles tiek izmantotas arī iedzimtas slimības ārstēšanā, ko izraisa BH4 nepietiekamība visu vecumu pacientiem, kuras gadījumā organisms pietiekoši nespēj producēt BH4. Ļoti zema BH4 līmeņa dēļ fenilalanīns netiek pareizi izmantots, un tā līmenis paaugstinās, izraisot kaitīgu iedarbību. Aizvietojojot BH4, ko organisms nespēj producēt, Kuvan samazina kaitīgo pārmērīgo fenilalanīna daudzumu asinīs un paaugstina diētas panesamību attiecībā pret fenilalanīnu.

2. Kas Jums jāzina pirms Kuvan lietošanas

Nelietojiet Kuvan šādos gadījumos

Ja Jums ir alerģija pret sapropterīnu vai kādu citu (6.punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Kuvan lietošanas konsultējieties ar ārstu, it īpaši:

- ja Jums ir 65 gadi vai esat vecāks;
- ja Jums ir problēmas ar nierēm vai aknām;
- ja esat slims. Slimības laikā rekomendē konsultēties ar ārstu, jo var paaugstināties fenilalanīna līmenis;
- ja Jums ir nosliece uz krampjiem.

Ja Jūs tiekāt ārstēti ar Kuvan, ārsts pārbaudīs Jūsu asinis, lai pārlicinātos, cik daudz fenilalanīna un tirozīna tās satur un, iespējams, izlems pielāgot Kuvan devu vai Jūsu diētu, ja būs nepieciešams.

Jums jāturpina diēta, kā rekomendējis ārsts. Nemainiet savu diētu bez konsultēšanās ar ārstu. Pat tad, ja Jūs lietojat Kuvan un Jūsu fenilalanīna līmenis asinīs netiek labi kontrolēts, Jums varat attīstīties nopietni neiroloģiski traucējumi. Jūsu ārstēšanas laikā ar Kuvan ārstam ir regulāri jāturpina uzraudzīt Jūsu fenilalanīna līmenis asinīs, **lai pārliecinātos, ka Jūsu fenilalanīna līmenis asinīs nav pārkāpts vai pārkāpts zems.**

Citas zāles un Kuvan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. It īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat:

- levodopu (lieto, lai ārstētu Parkinsona slimību);
- zāles vēža ārstēšanai (piemēram, metotreksātu);
- zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, trimetoprimu);
- zāles, kas izraisa asinsvadu paplašināšanos (piemēram, glicerīna trinitrātu (GTN), izosorbīda dinitrātu (ISDN), nātrija nitroprusīdu (SNP), molsidomīnu, minoksidilu).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece, ārsts Jums pastāstīs, kā atbilstoši kontrolēt fenilalanīna līmeni. Ja tas netiek stingri kontrolēts pirms grūtniecības un grūtniecības laikā, tas varētu kaitīgi ietekmēt Jūs un Jūsu bērnu. Grūtniecības laikā un pirms tās Jūsu ārsts uzraudzīs fenilalanīna uzņemšanas ar uzturu ierobežošanu.

Ja stingra diēta adekvāti nesamazina fenilalanīna līmeni asinīs, Jūsu ārsts apsvērs, vai šo zāļu lietošana ir nepieciešama.

Jums nevajadzētu lietot šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Kuvan ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Kuvan sastāvdaļām

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Kuvan

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Devu noteikšana pacientiem ar PKU

Ieteicamā Kuvan sākuma deva pacientiem ar PKU ir 10 mg uz katru kg ķermeņa masas. Kuvan lieto kā vienreizēju dienas devu ēdienreizes laikā, lai palielinātu absorbciju, katru dienu vienā un tajā pašā laikā, ieteicams no rīta. Ārsts var pielāgot Jūsu devu, parasti starp 5 un 20 mg uz katru kg ķermeņa masas dienā, atkarībā no Jūsu stāvokļa.

Devu noteikšana pacientiem ar BH4 nepietiekamību

Ieteicamā Kuvan sākuma deva pacientiem ar BH4 deficītu ir 2 līdz 5 mg uz katru kg ķermeņa masas. Kuvan lieto ēdienreizes laikā, lai palielinātu absorbciju. Kopējo dienas devu sadala 2 vai 3 reizes devās, ko lieto dienas laikā. Ārsts var pielāgot Jūsu devu līdz 20 mg uz katru kg ķermeņa masas dienā, atkarībā no Jūsu stāvokļa.

Tabulā sniegti devu aprēķināšanas piemēri

Ķermeņa masa (kg)	100 mg tablešu skaits (deva 10 mg/kg)	100 mg tablešu skaits (deva 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Ievadīšanas veids

Pacienti ar PKU kopējo dienas devu lieto kā vienreizēju dienas devu katru dienu vienā un tajā pašā laikā, ieteicams no rīta.

Pacientiem ar BH4 nepietiekamību kopējo dienas devu sadala 2 vai 3 reizes devās, ko lieto dienas laikā.

Lietošana visiem pacientiem

Ievietojiet izrakstīto tablešu skaitu glāzē vai tasē ar ūdeni, kā sīkāk aprakstīts turpmāk, un maisiet, līdz tās izšķīst.

Lai tabletes izšķīstu, var būt nepieciešamas dažas minūtes. Lai tabletes izšķīstu ātrāk, Jūs varat tās sasmalcināt. Šķīdumā var būt redzamas sīkas daļiņas, bet tas neietekmē zāļu efektivitāti. Izdzeriet izšķīdināto Kuvan devu ēdienreizes laikā 15 līdz 20 minūšu laikā pēc tā pagatavošanas.

Nenorijiet mitrumu uzsūcošo kapsulu, kas ir pudelē.

Lietošana pacientiem, kuriem ķermeņa masa pārsniedz 20 kg

Ievieto tabletes glāzē vai tasē (120 ml līdz 240 ml) ar ūdeni un maisa, līdz izšķīst.

Lietošana bērniem ar ķermeņa masu līdz 20 kg

Deva ir atkarīga no ķermeņa masas. Bērnam augot, tā mainīsies. Jūsu ārsts izstāstīs par:

- nepieciešamo Kuvan tablešu skaitu vienai devai;
- nepieciešamo ūdens daudzumu vienas Kuvan devas sagatavošanai;
- šķīduma daudzumu, kas jālieto bērnam, lai saņemtu izrakstīto devu.

Bērnam šķīdums jālieto ēdienreizes laikā.

Iedodiet bērnam izrakstīto šķīduma daudzumu 15 līdz 20 minūšu laikā pēc tablešu izšķīdināšanas. Ja nespējat iedot bērnam vajadzīgo devu 15 līdz 20 minūšu laikā pēc tablešu izšķīdināšanas, Jums jāpagatavo jauns šķīdums, jo neizlietoto šķīdumu nedrīkst lietot, ja pēc izšķīdināšanas pagājušas vairāk nekā 20 minūtes.

Aprīkojums, kas nepieciešams Kuvan devas sagatavošanai Jūsu bērnam

- Vienai devai nepieciešamais Kuvan tablešu skaits.
- Zāļu mērkausiņš ar gradācijas iedaļām 20, 40, 60 un 80 ml.
- Glāze vai tase.
- Neliela karote vai tīrs rīks maisīšanai.
- Šļirce perorālai ievadīšanai (ar gradācijas iedaļām pa 1 ml) (10 ml šļirce ≤10 ml tilpuma ievadīšanai vai 20 ml šļirce >10 ml tilpuma ievadīšanai).

Palūdziet ārstam zāļu mērkausiņu tablešu izšķīdināšanai un 10 ml vai 20 ml šļirci perorālai ievadīšanai, ja Jums nav šī aprīkojuma.

Darbības devas sagatavošanai un lietošanai:

- Ievietojiet izrakstīto tablešu skaitu zāļu mērkausiņā. Ielejiet zāļu mērkausiņā ārsta norādīto ūdens daudzumu (piemēram, ārsts Jums ir teicis, ka vienas Kuvan tabletes izšķīdināšanai jāizmanto 20 ml ūdens). Pārliedziniet, ka šķidruma daudzums atbilst ārsta norādījumiem. Maisiet ar nelielu karoti vai tīru rīku, līdz tabletes izšķīst.
- Ja ārsts Jums ir teicis lietot tikai daļu no sagatavotā šķidruma, ievietojiet šļirces perorālai ievadīšanai galu zāļu mērkausiņā. Lēnām atvelciet virzuli, lai ievilkto vajadzīgo šķidruma daudzumu atbilstoši ārsta norādījumiem.
- Pārvietojiet šķidrumu, lēnām uzspiežot virzulim, līdz viss šķidrums no šļirces perorālai ievadīšanai ir pārnests uz glāzi vai tasi zāļu lietošanai (piemēram, ja ārsts ir teicis izšķīdināt divas Kuvan tabletes 40 ml ūdens un bērnam nepieciešamā deva ir 30 ml, Jums vajadzēs lietot 20 ml šļirci perorālai ievadīšanai divas reizes, lai ievilkto 30 ml (piemēram, 20 ml + 10 ml) šķidruma un pārvietotu to uz glāzi vai tasi zāļu lietošanai). Lietojiet 10 ml šļirci perorālai ievadīšanai ≤10 ml tilpuma ievadīšanai vai 20 ml šļirci perorālai ievadīšanai >10 ml tilpuma ievadīšanai.
- Ja Jūsu bērns ir pārāk mazs, lai dzertu no glāzes vai tases, Jūs varat ievadīt šķidrumu ar šļirces perorālai ievadīšanai palīdzību. Ievelciet šļircē izrakstīto šķidruma daudzumu no zāļu mērkausiņa un ievietojiet šļirces perorālai ievadīšanai galu bērna mutē. Vērsiet šļirces perorālai ievadīšanai galu pret vienu no vaigiem. Lēnām uzspiediet virzulim, vienā paņēmienā ievadot nelielu šķidruma daudzumu, līdz tiek iztukšota visa šļirce perorālai ievadīšanai.
- Izlejiet neizlietoto šķidrumu. Izņemiet virzuli no šļirces perorālai ievadīšanai cilindra. Nomazgājiet abas šļirces perorālai ievadīšanai daļas un zāļu mērkausiņu siltā ūdenī un ļaujiet tiem gaisā izžūt. Kad šļirce perorālai ievadīšanai ir sausa, ievietojiet virzuli atpakaļ cilindrā. Uzglabājiet šļirci perorālai ievadīšanai un zāļu mērkausiņu līdz nākamajai lietošanas reizei.

Ja esat lietojis Kuvan vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis vairāk Kuvan nekā noteikts, Jums var rasties blakusparādības, kas varētu būt galvassāpes un reibonis. Ja esat lietojis vairāk Kuvan nekā izrakstīts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Kuvan

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Ja pārtraucat lietot Kuvan

Nepārtrauciet Kuvan lietošanu bez konsultēšanās ar ārstu, jo fenilalanīna līmenis asinīs var paaugstināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ir ziņots par dažiem alerģisku reakciju gadījumiem (tādiem kā ādas izsitumi un nopietnas reakcijas). To biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Ja Jums ir apsārtuši, niezoši ādas apgabali vai ādas pacēlumi (nātrene), iesnas, paātrināts vai nevienmērīgs pulss, mēles un kakla pietūkums, šķavas, sācoša elpošana, nopietni apgrūtināta elpošana vai reiboņi, iespējams, Jums ir nopietna alerģiska reakcija pret zālēm. Ja pamanāt šos simptomus, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Galvassāpes un pilošs deguns.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Iekaisis kakls, deguna aizsprostojums vai aizlikts deguns, klepus, caureja, vemšana, vēdera sāpes, pārāk zems fenilalanīna līmenis asins analīzēs, gremošanas traucējumi un slikta pašsajūta (slikta dūša) (skatīt 2. punktu: „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Nezināmas blakusparādības (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Gastrīts (kuņģa sienīgas iekaisums), ezofagīts, (barības vada sienīgas iekaisums).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Kuvan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles vai kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kuvan satur

- Aktīvā viela ir sapropterīna dihidrohlorīds. Katra tablete satur 100 mg sapropterīna dihidrohlorīda (atbilst 77 mg sapropterīna).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts, krospovidons (A tips), askorbīnskābe (E300), nātrija stearilfumarāts un riboflavīns (E101).

Kuvan ārējais izskats un iepakojums

Kuvan 100 mg šķīdināmās tabletes ir gandrīz baltas vai gaiši dzeltenas ar vienā pusē uzdrukātu „177”.

Tās ir pieejamas pudelēs ar bērniem neatveramu aizdari pa 30, 120 vai 240 šķīdināmām tabletēm. Katrā pudelē ir neliela plastmasas caurulīte ar mitrumu uzsūcošu vielu (silīcija dioksīda gelu).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija

Ražotājs

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Kuvan 100 mg pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai Sapropterini dihydrochloridum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Kuvan un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kuvan lietošanas
3. Kā lietot Kuvan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kuvan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Kuvan un kādam nolūkam tās/to lieto

Kuvan satur aktīvo vielu sapropterīnu, kas ir paša organisma vielas, ko sauc par tetrahydrobiopterīnu (BH4), sintētiska kopija. BH4 organismam nepieciešams, lai izmantotu aminoskābi, ko sauc par fenilalanīnu, citas aminoskābes, sauktas par tirozīnu, sintēzei.

Kuvan lieto hiperfenilalaninēmijas (HPA) vai fenilketonūrijas (PKU) ārstēšanā visu vecumu pacientiem. HPA un PKU izraisa pārmērīgi augsts fenilalanīna līmenis asinīs, kas var būt kaitīgs. Kuvan dažiem pacientiem, kuri reaģē uz BH4, samazina šo līmeni un var palīdzēt palielināt fenilalanīna daudzumu, kas var tikt iekļauts diētā.

Šīs zāles tiek izmantotas arī iedzimtas slimības ārstēšanā, ko izraisa BH4 nepietiekamība visu vecumu pacientiem, kuras gadījumā organisms pietiekoši nespēj producēt BH4. Ļoti zema BH4 līmeņa dēļ fenilalanīns netiek pareizi izmantots, un tā līmenis paaugstinās, izraisot kaitīgu iedarbību. Aizvietojojot BH4, ko organisms nespēj producēt, Kuvan samazina kaitīgo pārmērīgo fenilalanīna daudzumu asinīs un paaugstina diētas panesamību attiecībā pret fenilalanīnu.

2. Kas Jums jāzina pirms Kuvan lietošanas

Nelietojiet Kuvan šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret sapropterīnu vai kādu citu (6.punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Kuvan lietošanas konsultējieties ar ārstu, it īpaši:

- ja Jums ir 65 gadi vai esat vecāks;
- ja Jums ir problēmas ar nierēm vai aknām;
- ja esat slims. Slimības laikā rekomendē konsultēties ar ārstu, jo var paaugstināties fenilalanīna līmenis;
- ja Jums ir nosliece uz krampjiem.

Ja Jūs tiekāt ārstēti ar Kuvan, ārsts pārbaudīs Jūsu asinis, lai pārlicinātos, cik daudz fenilalanīna un tirozīna tās satur un, iespējams, izlems pielāgot Kuvan devu vai Jūsu diētu, ja būs nepieciešams.

Jums jāturpina diēta, kā rekomendējis ārsts. Nemainiet savu diētu bez konsultēšanās ar ārstu. Pat tad, ja Jūs lietojat Kuvan un Jūsu fenilalanīna līmenis asinīs netiek labi kontrolēts, Jums varat attīstīties nopietni neiroloģiski traucējumi. Jūsu ārstēšanas laikā ar Kuvan ārstam ir regulāri jāturpina uzraudzīt Jūsu fenilalanīna līmenis asinīs, **lai pārliecinātos, ka Jūsu fenilalanīna līmenis asinīs nav pārāk augsts vai pārāk zems.**

Citas zāles un Kuvan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. It īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat:

- levodopu (lieto, lai ārstētu Parkinsona slimību);
- zāles vēža ārstēšanai (piemēram, metotreksātu);
- zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, trimetoprīmu);
- zāles, kas izraisa asinsvadu paplašināšanos (piemēram, glicerīna trinitrātu (GTN), izosorbīda dinitrātu (ISDN), nātrija nitroprusīdu (SNP), molsidomīnu, minoksidilu).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece, ārsts Jums pastāstīs, kā atbilstoši kontrolēt fenilalanīna līmeni. Ja tas netiek stingri kontrolēts pirms grūtniecības un grūtniecības laikā, tas varētu kaitīgi ietekmēt Jūs un Jūsu bērnu. Grūtniecības laikā un pirms tās Jūsu ārsts uzraudzīs fenilalanīna uzņemšanas ar uzturu ierobežošanu.

Ja stingra diēta adekvāti nesamazina fenilalanīna līmeni asinīs, Jūsu ārsts apsvērs, vai šo zāļu lietošana ir nepieciešama.

Jums nevajadzētu lietot šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Kuvan ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Kuvan satur kālija citrātu (E332)

Zāles satur 0,3 mmol (12,6 mg) kālija katrā paciņā. Jāievēro pacientiem ar nieru mazspēju vai pacientiem ar kontrolētu kālija diētu.

3. Kā lietot Kuvan

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Devu noteikšana pacientiem ar PKU

Ieteicamā Kuvan sākuma deva pacientiem ar PKU ir 10 mg uz katru kg ķermeņa masas. Kuvan lieto kā vienreizēju dienas devu ēdienreizes laikā, lai palielinātu absorbciju, katru dienu vienā un tajā pašā laikā, ieteicams no rīta. Ārsts var pielāgot Jūsu devu, parasti starp 5 un 20 mg uz katru kg ķermeņa masas dienā, atkarībā no Jūsu stāvokļa.

Devu noteikšana pacientiem ar BH4 nepietiekamību

Ieteicamā Kuvan sākuma deva pacientiem ar BH4 deficītu ir 2 līdz 5 mg uz katru kg ķermeņa masas. Kuvan lieto ēdienreizes laikā, lai palielinātu absorbciju. Kopējo dienas devu sadala 2 vai 3 reizes devās, ko lieto dienas laikā. Ārsts var pielāgot Jūsu devu līdz 20 mg uz katru kg ķermeņa masas dienā, atkarībā no Jūsu stāvokļa.

Tabulā sniegti devu aprēķināšanas piemēri

Ķermeņa masa (kg)	100 mg paciņu skaits (deva 10 mg/kg)	100 mg paciņu skaits (deva 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8

Ievadīšanas veids

Pacienti ar PKU kopējo dienas devu lieto kā vienreizēju dienas devu katru dienu vienā un tajā pašā laikā, ieteicams no rīta.

Pacientiem ar BH4 nepietiekamību kopējo dienas devu sadala 2 vai 3 reizes devās, ko lieto dienas laikā.

Lietošana pacientiem ar ķermeņa masu virs 20 kg

Pārliecinieties, ka Jums ir zināma ārsta parakstītā Kuvan pulvera deva. Ja devu nepieciešams palielināt, Jūsu ārsts var arī izrakstīt Kuvan 500 mg pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai. Noskaidrojiet, vai devas sagatavošanai Jums ir jālieto Kuvan 100 mg pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, vai abas zāles kopā. Atveriet paciņu(-as) tikai tad, kad esat gatavs tās lietot.

Paciņas(-u) sagatavošana

- Atveriet paciņu(-as) ar Kuvan pulveri iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, nolokot un noplēšot vai nogriežot pa punktēto līniju paciņas augšējā labajā stūrī.
- Paciņas(-u) saturu ielejiet 120 ml līdz 240 ml ūdens. Pēc Kuvan pulvera izšķīdināšanas ūdenī šķīdumam ir jābūt dzidram, bezkrāsainam vai dzeltenam.

Zāļu lietošana

- Izdzeriet šķīdumu 30 minūšu laikā.

Lietošana bērniem ar ķermeņa masu līdz 20 kg

Kuvan sagatavošanai bērniem ar ķermeņa masu līdz 20 kg lietot tikai 100 mg paciņas.

Deva ir atkarīga no ķermeņa masas. Bērnam augot, tā mainīsies. Jūsu ārsts izstāstīs par:

- nepieciešamo Kuvan 100 mg paciņu skaitu vienai devai;
- nepieciešamo ūdens daudzumu vienas Kuvan devas sagatavošanai;
- šķīduma daudzumu, kas jālieto bērnam, lai saņemtu izrakstīto devu.

Bērnam šķīdums jālieto ēdienreizes laikā.

Iedodiet bērnam izrakstīto šķīduma daudzumu 30 minūšu laikā pēc tablešu izšķīdināšanas. Ja nespējat iedot bērnam vajadzīgo devu 30 minūšu laikā pēc pulvera izšķīdināšanas, Jums jāsaņem jauns šķīdums, jo neizlietojot šķīdumu nedrīkst lietot, ja pēc izšķīdināšanas pagājušas vairāk nekā 30 minūtes.

Aprīkojums, kas nepieciešams Kuvan devas sagatavošanai Jūsu bērnam

- Vienai devai nepieciešamais Kuvan 100 mg paciņu skaits.
- Zāļu mērkausiņš ar gradācijas iedaļām 20, 40, 60 un 80 ml.
- Glāze vai tase.
- Neliela karote vai tīrs rīks maisīšanai.
- Šļirce perorālai ievadīšanai (ar gradācijas iedaļām pa 1 ml) (10 ml šļirce $\leq$ 10 ml tilpuma ievadīšanai vai 20 ml šļirce $>$ 10 ml tilpuma ievadīšanai).

Palūdziet ārstam zāļu mērkausiņu pulvera izšķīdināšanai un 10 ml vai 20 ml šļirci perorālai ievadīšanai, ja Jums nav šī aprīkojuma.

Darbības devas sagatavošanai un lietošanai:

- Ievietojiet izrakstīto Kuvan 100 mg paciņu skaitu zāļu mērķausīnā. Ielejiet mērķausīnā ārsta norādīto ūdens daudzumu (piemēram, ārsts Jums ir teicis, ka vienas Kuvan paciņas izšķīdināšanai jāizmanto 20 ml ūdens). Pārļiecinieties, ka šķidruma daudzums atbilst ārsta norādījumiem. Maisiet ar nelielu karoti vai tīru rīku, līdz pulveris izšķīst. Pēc pulvera izšķīdināšanas ūdenī šķīdumam ir jābūt dzidram, bezkrāsainam vai dzeltenam.
- Ja ārsts Jums ir teicis lietot tikai daļu no sagatavotā šķīduma, ievietojiet šļirces perorālai ievadīšanai galu zāļu mērķausīnā. Lēnām atvelciet virzuli, lai ievilktu vajadzīgo šķīduma daudzumu atbilstoši ārsta norādījumiem.
- Pārvietojiet šķīdumu, lēnām uzspiežot virzulim, līdz viss šķīdums no šļirces perorālai ievadīšanai ir pārņests uz glāzi vai tasi zāļu lietošanai (piemēram, ja ārsts ir teicis izšķīdināt divas Kuvan 100 mg paciņas 40 ml ūdens un bērnam nepieciešamā deva ir 30 ml, Jums vajadzēs lietot 20 ml šļirci perorālai ievadīšanai divas reizes, lai ievilktu 30 ml (piemēram, 20 ml + 10 ml) šķīduma un pārvietotu to uz glāzi vai tasi zāļu lietošanai). Lietojiet 10 ml šļirci perorālai ievadīšanai ≤10 ml tilpuma ievadīšanai vai 20 ml šļirci perorālai ievadīšanai >10 ml tilpuma ievadīšanai.
- Ja Jūsu bērns ir pārāk mazs, lai dzertu no glāzes vai tases, Jūs varat ievadīt šķīdumu ar šļirces perorālai ievadīšanai palīdzību. Ievelciet šļircē izrakstīto šķīduma daudzumu no zāļu mērķausīna un ievietojiet šļirces perorālai ievadīšanai galu bērna mutē. Vērsiet šļirces perorālai ievadīšanai galu pret vienu no vaigiem. Lēnām uzspiediet virzulim, vienā paņēmienā ievadot nelielu šķīduma daudzumu, līdz tiek iztukšota visa šļirce perorālai ievadīšanai.
- Izlejiet neizlietoto šķīdumu. Izņemiet virzuli no šļirces perorālai ievadīšanai cilindra. Nomazgājiet abas šļirces perorālai ievadīšanai daļas un zāļu mērķausīnu siltā ūdenī un ļaujiet tiem gaisā izžūt. Kad šļirce perorālai ievadīšanai ir sausa, ievietojiet virzuli atpakaļ cilindrā. Uzglabājiet šļirci perorālai ievadīšanai un zāļu mērķausīnu līdz nākamajai lietošanas reizei.

Ja esat lietojis Kuvan vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis vairāk Kuvan nekā noteikts, Jums var rasties blakusparādības, kas varētu būt galvassāpes un reibonis. Ja esat lietojis vairāk Kuvan nekā izrakstīts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Kuvan

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Ja pārtraucat lietot Kuvan

Nepārtrauciet Kuvan lietošanu bez konsultēšanās ar ārstu, jo fenilalanīna līmenis asinīs var paaugstināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ir ziņots par dažiem alerģisku reakciju gadījumiem (tādiem kā ādas izsitumi un nopietnas reakcijas). To biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Ja Jums ir apsārtuši, niezoši ādas apgabali vai ādas pacēlumi (nātrene), iesnas, paātrināts vai nevienmērīgs pulss, mēles un kakla pietūkums, šķavas, sācoša elpošana, nopietni apgrūtināta elpošana vai reiboņi, iespējams, Jums ir nopietna alerģiska reakcija pret zālēm. Ja pamanāt šos simptomus, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Galvassāpes un pilošs deguns.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Iekaisis kakls, deguna aizsprostojums vai aizlikts deguns, klepus, caureja, vemšana, vēdera sāpes, pārāk zems fenilalanīna līmenis asins analīzēs, gremošanas traucējumi un slikta pašsajūta (slikta dūša) (skatīt 2. punktu: „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Nezināmas blakusparādības (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Gastrīts (kuņģa sienīgas iekaisums) , ezofagīts, (barības vada sienīgas iekaisums).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Kuvan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz paciņas vai kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kuvan satur

- Aktīvā viela ir sapropterīna dihidrohlorīds. Katra paciņa satur 100 mg sapropterīna dihidrohlorīda (atbilst 77 mg sapropterīna).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), kālija citrāts (E332), sukraloze (E955), askorbīnskābe (E300).

Kuvan ārējais izskats un iepakojums

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ir gandrīz balts vai gaiši dzeltens pulveris, kas iepildīts vienas devas paciņā, kas satur 100 mg sapropterīna dihidrohlorīda.

Katra kastīte satur 30 paciņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Kuvan 500 mg pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai Sapropterini dihydrochloridum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Kuvan un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kuvan lietošanas
3. Kā lietot Kuvan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kuvan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Kuvan un kādam nolūkam tās/to lieto

Kuvan satur aktīvo vielu sapropterīnu, kas ir paša organisma vielas, ko sauc par tetrahydrobiopterīnu (BH4), sintētiska kopija. BH4 organismam nepieciešams, lai izmantotu aminoskābi, ko sauc par fenilalanīnu, citas aminoskābes, sauktas par tirozīnu, sintēzei.

Kuvan lieto hiperfenilalaninēmijas (HPA) vai fenilketonūrijas (PKU) ārstēšanā visu vecumu pacientiem. HPA un PKU izraisa pārmērīgi augsts fenilalanīna līmenis asinīs, kas var būt kaitīgs. Kuvan dažiem pacientiem, kuri reaģē uz BH4, samazina šo līmeni un var palīdzēt palielināt fenilalanīna daudzumu, kas var tikt iekļauts diētā.

Šīs zāles tiek izmantotas arī iedzimtas slimības ārstēšanā, ko izraisa BH4 nepietiekamība visu vecumu pacientiem, kuras gadījumā organisms pietiekoši nespēj producēt BH4. Ļoti zema BH4 līmeņa dēļ fenilalanīns netiek pareizi izmantots, un tā līmenis paaugstinās, izraisot kaitīgu iedarbību. Aizvietojoit BH4, ko organisms nespēj producēt, Kuvan samazina kaitīgo pārmērīgo fenilalanīna daudzumu asinīs un paaugstina diētas panesamību attiecībā pret fenilalanīnu.

2. Kas Jums jāzina pirms Kuvan lietošanas

Nelietojiet Kuvan šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret sapropterīnu vai kādu citu (6.punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Kuvan lietošanas konsultējieties ar ārstu, it īpaši:

- ja Jums ir 65 gadi vai esat vecāks;
- ja Jums ir problēmas ar nierēm vai aknām;
- ja esat slims. Slimības laikā rekomendē konsultēties ar ārstu, jo var paaugstināties fenilalanīna līmenis;
- ja Jums ir nosliece uz krampjiem.

Ja Jūs tiekāt ārstēts ar Kuvan, ārsts pārbaudīs Jūsu asinis, lai pārlicinātos, cik daudz fenilalanīna un tirozīna tās satur un, iespējams, izlems pielāgot Kuvan devu vai Jūsu diētu, ja būs nepieciešams.

Jums jāturpina diēta, kā rekomendējis ārsts. Nemainiet savu diētu bez konsultēšanās ar ārstu. Pat tad, ja Jūs lietojat Kuvan un Jūsu fenilalanīna līmenis asinīs netiek labi kontrolēts, Jums varat attīstīties nopietni neiroloģiski traucējumi. Jūsu ārstēšanas laikā ar Kuvan ārstam ir regulāri jāturpina uzraudzīt Jūsu fenilalanīna līmenis asinīs, **lai pārliecinātos, ka Jūsu fenilalanīna līmenis asinīs nav pārāk augsts vai pārāk zems.**

Citas zāles un Kuvan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. It īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat:

- levodopu (lieto, lai ārstētu Parkinsona slimību);
- zāles vēža ārstēšanai (piemēram, metotreksātu);
- zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, trimetoprīmu);
- zāles, kas izraisa asinsvadu paplašināšanos (piemēram, glicerīna trinitrātu (GTN), izosorbīda dinitrātu (ISDN), nātrija nitroprusīdu (SNP), molsidomīnu, minoksidilu).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece, ārsts Jums pastāstīs, kā atbilstoši kontrolēt fenilalanīna līmeni. Ja tas netiek stingri kontrolēts pirms grūtniecības un grūtniecības laikā, tas varētu kaitīgi ietekmēt Jūs un Jūsu bērnu. Grūtniecības laikā un pirms tās Jūsu ārsts uzraudzīs fenilalanīna uzņemšanas ar uzturu ierobežošanu.

Ja stingra diēta adekvāti nesamazina fenilalanīna līmeni asinīs, Jūsu ārsts apsvērs, vai šo zāļu lietošana ir nepieciešama.

Jums nevajadzētu lietot šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Kuvan ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Kuvan satur kālija citrātu (E332)

Zāles satur 1,6 mmol (62,7 mg) kālija katrā paciņā. Jāievēro pacientiem ar nieru mazspēju vai pacientiem ar kontrolētu kālija diētu

3. Kā lietot Kuvan

Kuvan 500 mg ir paredzēts lietošanai tikai pacientiem ar ķermeņa masu virs 25 kg.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam.

Devu noteikšana pacientiem ar PKU

Ieteicamā Kuvan sākuma deva pacientiem ar PKU ir 10 mg uz katru kg ķermeņa masas. Kuvan lieto kā vienreizēju dienas devu ēdienreizes laikā, lai palielinātu absorbciju, katru dienu vienā un tajā pašā laikā, ieteicams no rīta. Ārsts var pielāgot Jūsu devu, parasti starp 5 un 20 mg uz katru kg ķermeņa masas dienā, atkarībā no Jūsu stāvokļa.

Devu noteikšana pacientiem ar BH4 nepietiekamību

Ieteicamā Kuvan sākuma deva pacientiem ar BH4 deficītu ir 2 līdz 5 mg uz katru kg ķermeņa masas. Kuvan lieto ēdienreizes laikā, lai palielinātu absorbciju. Kopējo dienas devu sadala 2 vai 3 reizes devās, ko lieto dienas laikā. Ārsts var pielāgot Jūsu devu līdz 20 mg uz katru kg ķermeņa masas dienā, atkarībā no Jūsu stāvokļa.

Ievadišanas veids

Pacienti ar PKU kopējo dienas devu lieto kā vienreizēju dienas devu katru dienu vienā un tajā pašā laikā, ieteicams no rīta.

Pacientiem ar BH4 nepietiekamību kopējo dienas devu sadala 2 vai 3 reizes devās, ko lieto dienas laikā.

Pārliecinieties, ka Jums ir zināma ārsta parakstītā Kuvan pulvera deva. Ja ir nepieciešama precīza deva, Jūsu ārsts var arī izrakstīt Kuvan 100 mg pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai. Noskaidrojiet, vai devas sagatavošanai Jums ir jālieto Kuvan 500 mg pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai atsevišķi vai abas zāles kopā. Atveriet paciņu(-as) tikai tad, kad esat gatavs tās lietot.

Paciņas(-u) sagatavošana

- Atveriet paciņu(-as) ar Kuvan pulveri iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, nolokot un noplēšot vai nogriežot pa punktēto līniju paciņas augšējā labajā stūrī.
- Paciņas(-u) saturu ielejiet 120 ml līdz 240 ml ūdens. Pēc pulvera izšķīdināšanas ūdenī šķīdumam ir jābūt dzidram, bezkrāsainam vai dzeltenam.

Zāļu lietošana

- Izdzeriet šķīdumu 30 minūšu laikā.

Ja esat lietojis Kuvan vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis vairāk Kuvan nekā noteikts, Jums var rasties blakusparādības, kas varētu būt galvassāpes un reibonis. Ja esat lietojis vairāk Kuvan nekā izrakstīts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Kuvan

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Ja pārtraucat lietot Kuvan

Nepārtrauciet Kuvan lietošanu bez konsultēšanās ar ārstu, jo fenilalanīna līmenis asinīs var paaugstināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ir ziņots par dažiem alerģisku reakciju gadījumiem (tādiem kā ādas izsitumi un nopietnas reakcijas). To biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Ja Jums ir apsārtuši, niezoši ādas apgabali vai ādas pacēlumi (nātrene), iesnas, paātrināts vai nevienmērīgs pulss, mēles un kakla pietūkums, šķavas, sāpīga elpošana, nopietni apgrūtināta elpošana vai reiboni, iespējams, Jums ir nopietna alerģiska reakcija pret zālēm. Ja pamanāt šos simptomus, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Galvassāpes un pilošs deguns.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Iekaisis kakls, deguna aizsprostojums vai aizlikts deguns, klepus, caureja, vemšana, vēdera sāpes, pārāk zems fenilalanīna līmenis asins analīzēs, gremošanas traucējumi un slikta pašsajūta (slikta dūša) (skatīt 2. punktu: „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Nezināmas blakusparādības (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Gastrīts (kuņģa sienas iekaisums) , ezofagīts, (barības vada sienas iekaisums).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Kuvan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz paciņas vai kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kuvan satur

- Aktīvā viela ir sapropterīna dihidrohlorīds. Katra paciņa satur 500 mg sapropterīna dihidrohlorīda (atbilst 384 mg sapropterīna).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), kālija citrāts (E332), sukraloze (E955), askorbīnskābe (E300).

Kuvan ārējais izskats un iepakojums

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ir gandrīz balts vai gaiši dzeltens pulveris, kas iepildīts vienas devas paciņā, kas satur 500 mg sapropterīna dihidrohlorīda.

Katra kastīte satur 30 paciņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.