

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kuvan 100 mg pillola li tinħall

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tinħall fiha 100 mg sapropterin dihydrochloride (ekwivalenti għal 77 mg ta' sapropterin).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinħall

Kulur li jvarja minn abjad jagħti kemmxejn fl-isfar ċar u għandha n-numru "177" immarkat fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kuvan huwa indikat għal kura ta' hyperphenylalaninaemia (HPA) f'adulti u pazjenti tfal ta' kull età li jsofru mill-phenylketonuria (PKU), li jkunu għal urew rispons għal din il-kura (ara sezzjoni 4.2).

Kuvan huwa indikat ukoll għal-kura ta' hyperphenylalaninaemia (HPA) f'adulti u pazjenti pedjatriċi ta' kull età b'defiċjenza ta' tetrahydrobiopterin (BH4), u li jkunu wrew rispons għal din il-kura (ara sezzjoni 4.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura bil-Kuvan għandha tinbeda u titkompla bil-parir ta' tabib li għandu esperjenza fil-kura tal-PKU u tad-defiċjenza BH4.

Sabiex wieħed jiżgura l-kontroll adegwat tal-livelli ta' phenylalanine fid-demem u bilanċ nutrizzjonali waqt l-użu ta' dan il-prodott mediċinali, hemm bżonn ta' kontroll shih ta' l-ammont ta' phenylalanine kif ukoll ta' proteina fid-dieta.

Peress li HPA dovuta għal jew PKU jew għad-defiċjenza BH4 hija kundizzjoni kronika, ladarba jidher li jkun hemm rispons, Kuvan għandu jitkompla fit-tul (ara sezzjoni 5.1).

Pożoloġija

PKU

Id-doża tal-bidu ta' Kuvan f'adulti u f'pazjenti pedjatriċi li jsofru mill-PKU hija ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem darba kuljum. Id-doża hija aġġustata normalment bejn 5 u 20 mg/kg/kuljum, sabiex wieħed jikseb u jżomm il-livelli adegwati ta' phenylalanine fid-demem, kif definiti mit-tabib.

Defiċjenza BH4

Id-doża tal-bidu f'adulti u f'pazjenti pedjatriċi li jsofru mid-defiċjenza BH4, hija doża totali ta' minn 2 sa 5 mg/kg piż tal-ġisem darba kuljum. Id-doži jistgħu jiġu aġġustati sa total ta' 20 mg/kg/kuljum.

Kuvan huwa pprovdut f'pilloli ta' 100 mg. Id-doża ta' kuljum ikkalkulata skond il-piż għandha tiġi korretta sal-iktar multiplu viċin tal-100. Per eżempju, doża kkalkulata ta' 410 sa 450 mg għandha tiġi korretta l-isfel għal 400 mg li hija ekwivalenti għal 4 pilloli. Doża kkalkulata ta' 451 mg sa 499 mg għandha tiġi korretta l-fuq sa 500 mg, li hija ekwivalenti għal 5 pilloli.

Agġustament fid-doża

Il-kura b'sapropterin tista' tnaqqas il-livelli ta' phenylalanine fid-demm taht il-livelli terapewtiċi mixtieqa. Jista' jkun hemm bżonn ta' agġustament fid-doża ta' Kuvan jew ta' modifika tal-ammonti ta' phenylalanine fid-dieta, sabiex jintlaħqu u jinżammu l-livelli ta' phenylalanine fid-demm fil-medda terapewtika mixtieqa.

Il-livelli ta' phenylalanine u tyrosine fid-demm għandhom jiġu ttestjati, b'mod partikolari fil-popolazzjoni pedjatrika, ġimgha sa ġimagħtejn wara kull agġustament tad-doża u mmonitorjati b'mod frekwenti minn hemm 'il quddiem, taht id-direzzjoni tat-tabib kuranti.

Jekk jiġi osservat kontroll inadegwat tal-livelli ta' phenylalanine fid-demm matul il-kura b'Kuvan, l-aderenza tal-pazjent mal-kura kif inhi preskritta, u d-dieta, għandhom jiġu riveduti qabel jiġi ikkunsidrat agġustament fid-doża ta' sapropterin.

It-twaqqif tal-kura għandu jsehh biss taht is-superviżjoni tat-tabib. Jaf ikun meħtieġ monitoraġġ iktar frekwenti, għax il-livelli ta' phenylalanine fid-demm jistgħu jiżdiedu. Jista' jkun hemm bżonn ta' modifikazzjoni tad-dieta sabiex jinżammu l-livelli ta' phenylalanine fid-demm fil-medda terapewtika mixtieqa.

Kif jiġi stabbilit ir-rispons

Hu ta' importanza primarja li l-kura tinbeda kmieni kemm jista' jkun, sabiex minhabba livelli sostnuti ta' phenylalanine fid-demm, jiġi evitat li jitfaċċaw manifestazzjonijiet kliniċi mhux reversibbli ta' disturbi newroloġiċi f'pazjenti pedjatriċi, u defiċjenzi konjittivi u disturbi psikjatriċi fl-adulti.

Ir-rispons għal dan il-prodott mediċinali huwa rifless bi tnaqqis ta' phenylalanine fid-demm. Il-livelli ta' phenylalanine fid-demm għandhom jiġu verifikati qabel l-ghoti ta' Kuvan, kif ukoll wara ġimgha ta' użu bid-doża tal-bidu rrakkomandata. Jekk jiġi osservat tnaqqis mhux sodisfaċenti fil-livelli ta' phenylalanine fid-demm, allura d-doża tista' kull ġimgha tiġi miżjuda sa massimu ta' 20 mg/kg/kuljum, b'monitoraġġ kontinwu tal-livelli ta' phenylalanine fid-demm ta' kull ġimgha għal perijodu ta' xahar. Phenylalanine għandu jingħata mad-dieta f'livell kostanti tul dan il-perijodu.

Jista' wieħed jgħid li hemm rispons sodisfaċenti jekk il-livelli ta' phenylalanine fid-demm jilhq u ≥ 30 fil-mija jew kif il-miri terapewtiċi ta' phenylalanine fid-demm ġew milhuqa kif definit għal pazjent individwali mit-tabib kuranti. Pazjenti li ma jilhqx dan il-livell ta' rispons matul il-perijodu ta' xahar prova, għandhom jiġu kkunsidrati li ma kienx hemm rispons, u għalhekk dawn il-pazjenti ma għandhomx jiġu kkurati b'Kuvan u l-ghoti ta' Kuvan għandu jitwaqqaf.

Meta r-rispons għal dan il-prodott mediċinali ikun ġie stabbilit, d-doża tista' tiġi agġustata skond ir-rispons għat-terapija, fil-medda ta' bejn 5 u 20 mg/kg/kuljum.

Huwa rrakkomandat li l-livelli ta' phenylalanine fid-demm u dawk ta' tyrosine jkun kkonfermati ġimgha jew ġimagħtejn wara kull agġustament fid-doża, u wara jiġu osservati u segwiti frekwentement, taht id-direzzjoni tat-tabib kuranti.

Pazjenti kkurati b'Kuvan għandhom ikompli b'dieta ristretta ta' phenylalanine u jkollhom eżami kliniku regolarment (bħal monitoraġġ tal-livelli ta' phenylalanine fid-demm u tal-livelli ta' tyrosine, kemm jiehdu nutrijenti, u żviluppi psiko-motoreji).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kuvan f'pazjenti ta' iktar minn 65 sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. Għaldaqstant, wieħed għandu jaħsiha sew qabel jikteb riċetta għal pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kuvan f'pazjenti li jkunu qed ibatu b'insuffiċjenza tal-kliewi jew tal-fwied għadhom ma ġewx determinati s'issa. Wieħed għandu joqghod attent qabel jikteb riċetta għal dan it-tip ta' pazjent.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pożoloġija hi l-istess fl-adulti, it-tfal u l-adolesxenti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Sabiex jiżdied l-assorbiment, il-pilloli Kuvan għandhom jingħataw mal-ikel.

Għal pazjenti b'PKU, Kuvan għandu jingħata bħala doża waħda kuljum, fl-istess hin tal-gurnata u preferibbilment filgħodu.

Għal pazjenti b'defiċjenza ta' BH4, aqşam id-doża totali ta' kuljum f'2 jew 3 doži, distribwiti tul il-gurnata.

Pazjenti għandhom jiġu avżati biex ma' jibilgħux il-kapsula ta' dessikant li tinsab fil-flixxun.

In-numru ta' pilloli preskritti għandhom jitpoġġew f'tazza jew kikkra bl-ilma u għandhom jiġu imħawda sakemm jinħallu. Il-pillolijidumu xi ftit minuti biex jinħallu. Biex il-pilloli jinħallu aktar malajr jistgħu jiġu mithuna. Frak żgħir jista' jkun viżibbli fis-soluzzjoni u ma jnaqqasx l-effikaċja tal-prodott mediċinali. Is-soluzzjoni għandha tinxtorob mhux aktar tard minn 15 sa 20 minuta minn meta tkun giet ippreparata.

Pazjenti b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 20 kg

In-numru ta' pilloli preskritti għandhom jitpoġġew f'tazza jew kikkra b'120 sa 240 ml ilma u jiġu mħawda sakemm jinħallu.

Tfal b'piż tal-ġisem sa 20 kg

L-apparat tal-kejl meħtieġ għad-dożaġġ fi tfal b'piż tal-ġisem ta' massimu ta' 20 kg (jiġifieri tazza bi gradwazzjonijiet f'20, 40, 60, 80 ml; siringi tal-ħalq ta' 10 ml u 20 ml bi gradwazzjoni f'divizjonijiet ta' 1 ml) mhumieks inklużi fil-pakkett ta' Kuvan. Dan l-apparat huwa pprovdut liċ-ċentri pedjatriċi speċjalizzati għal żbalji fil-metaboliżmu li jkunu hemm mit-twelid, biex jiġu pprovduti lil dawk li jiehdu ħsieb tal-pazjenti.

Jiddependi fuq id-doża (f'mg/kg/jum) in-numru adatt ta' pilloli għandu jinħall f'volum ta' ilma kif muri f'Tabelli 1-4, fejn il-volum tas-soluzzjoni li għandha tingħata huwa kkalkulat skont id-doża totali preskritta ta' kuljum. In-numru preskritt ta' pilloli għal doża ta' 2, 5, 10 u 20 mg/kg/jum għandu jitpoġġa f'tazza (li turi l-marki adatti ta' gradwazzjoni f'livelli ta' 20, 40, 60 u 80 ml) bl-ammont ta' ilma kif muri f'Tabelli 1-4, u dawn għandhom jiħawwdu sakemm il-pilloli jinħallu.

Jekk, jeħtieġ li jingħata porzjon biss ta' din is-soluzzjoni, għandha tintuża siringa tal-ħalq biex tiġbed il-volum ta' soluzzjoni li tkun trid tingħata. Is-soluzzjoni mbagħad tkun tista' tiġi trasferita f'tazza oħra għall-ġhoti tal-prodott mediċinali. Għal tfal żgħar, tista' tintuża siringa tal-ħalq. Siringa tal-ħalq ta' 10 ml għandha tintuża għall-ġhoti ta' volumi ta' ≤ 10 ml u siringa tal-ħalq ta' 20 ml għandha tintuża għall-ġhoti ta' volumi ta' >10 ml.

Tabella 1: Tabella tad-dożagġ għal doża ta' 2 mg/kg kuljum għal tfal li jiżnu sa 20 kg

Piż (kg)	Doża totali (mg/jum)	Numru ta' pilloli li jridujnhallu (qawwa ta' 100 mg biss)	Volum ta' dissoluzzjoni (ml)	Volum ta' soluzzjoni li jrid jinghata (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

*Jirrifletti l-volum għad-doża totali ta' kuljum.

Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata fi żmien 20 minuta għal soluzzjoni tal-pilloli.

Tabella 2: Tabella tad-dożagġ għal doża ta' 5 mg/kg kuljum għal tfal li jiżnu sa 20 kg

Piż (kg)	Doża totali (mg/jum)	Numru ta' pilloli li jridujnhallu (qawwa ta' 100 mg biss)	Volum ta' dissoluzzjoni (ml)	Volum ta' soluzzjoni li jrid jinghata (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

*Jirrifletti l-volum għad-doża totali ta' kuljum.

Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata fi żmien 20 minuta għal soluzzjoni tal-pilloli.

Tabella 3: Tabella tad-dożaġġ għal doża ta' 10 mg/kg kuljum għal tfal li jiżnu sa 20 kg

Piż (kg)	Doża totali (mg/jum)	Numru ta' pilloli li jridujnhallu (qawwa ta' 100 mg biss)	Volum ta' dissoluzzjoni (ml)	Volum ta' soluzzjoni li jrid jinghata (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

*Jirrifletti l-volum għad-doża totali ta' kuljum.

Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata fi żmien 20 minuta għal soluzzjoni tal-pilloli.

Tabella 4: Tabella tad-dożaġġ għal doża ta' 20 mg/kg kuljum għal tfal li jiżnu sa 20 kg

Piż (kg)	Doża totali (mg/jum)	Numru ta' pilloli li jridujnhallu (qawwa ta' 100 mg biss)	Volum ta' dissoluzzjoni (ml)	Volum ta' soluzzjoni li jrid jinghata (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

*Jirrifletti l-volum għad-doża totali ta' kuljum.

Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata fi żmien 20 minuta għal soluzzjoni tal-pilloli.

Għat-tindif, il-plaġer għandu jitneħħa mill-bettija tas-siringa tal-ħalq. Iż-żewġ partijiet tas-siringa tal-ħalq u t-tazza għandhom jinħaslu b'ilma sħun u għandhom jiġihallaw jinfexxu għall-arja. Meta s-siringa tal-ħalq tinxf, il-plaġer għandu jitpoġġa lura għol-bettija. Is-siringa tal-ħalq u t-tazza għandhom jinħażnu għall-użu li jmiss.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Konsum dijetetiku

Pazjenti kkurati b'Kuvan għandhom ikomplu b'dieta ristretta ta' phenylalanine u regolarment għandhom jissottomettu ruħhom għal-valutazzjoni klinika (eż. livelli ta' phenylalanine u tyrosine fid-demm jinżammu taħt osservazzjoni, l-itteħid ta' nutrijenti u żvilupp psiko-motoreju).

Livell baxx ta' phenylalanine u tyrosine fid-demm

Disfunzjoni fit-tul u li tirrepeti ruħha fir-rotta metabolika tal-phenylalanine-tyrosine-dihydroxy-L-phenylalanine (DOPA), tista' tirriżulta f'defiċjenza ta' proteini fil-ġisem u fis-sintesi ta' sustanzi newrotrasmittorji. Esponiment fit-tul għal livelli baxxi ta' phenylalanine u ta' tyrosine fid-demm waqt it-tfulija, għet assoċjata ma tfixkil fl-iżvilupp newroloġiku. L-immaniġjar attiv tal-konsum ta' phenylalanine fid-dieta u kemm tittiehed proteina waqt l-użu ta' Kuvan, huwa neċessarju sabiex jiġi żgurat kontroll adegwat tal-livelli ta' phenylalanine u tyrosine fid-demm, kif ukoll ta' bilanċ ta' nutriment.

Disturbi fis-saħħa

Il-konsultazzjoni ma' tabib hija rrakkomandata waqt il-mard peress li l-livelli ta' phenylalanine fid-demm jistgħu jiżdiedu.

Disturbi ta' konvulżjonijiet

Għandu jkun hemm kawtela meta Kuvan jiġi preskritt lil pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b'levodopa. Każijiet ta' konvulżjonijiet, aggravament ta' konvulżjoni, żieda fl-eċċitabilità u ta' irritabilità ġew osservati matul l-għoti flimkien ta' levodopa u sapropterin f'pazjenti b'defiċjenza ta' BH4 (ara sezzjoni 4.5).

Waqfien tal-kura

Jekk il-kura tiegħi, jista' jkun hemm żieda fil-livelli ta' phenylalanine fid-demm għal livelli oġġla minn dak ta' qabel il-kura.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Għalkemm l-għoti fl-istess hin ta' inibituri ta' dihydrofolate reductase (eż. Methotrexate, trimethoprim) ma' ġiex studjat, dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jfixxlu l-metaboliżmu BH4. Trid tintuża kawtela meta jiġu użati prodotti mediċinali simili waqt l-użu ta' Kuvan.

BH4 huwa ko-fattur għan-*nitric oxide synthetase*. Kawtela hija rrakkomandata waqt l-użu ta' Kuvan fl-istess hin ma' prodotti mediċinali kollha li jikkawżaw vażodilatazzjoni, inklużi dawk għal użu topikali, li jikkawżaw metabolizmu tal-ossidu nitriku (NO), li jinkludu d-donaturi klassiċi NO (bħal glyceryl trinitrate (GTN), isosorbide dinitrate (ISDN), sodium nitroprusside (SNP) u molsidomin), inibituri phosphodiesterase tat-tip 5 (PDE-5) u minoxidil.

Għandha tintuża kawtela meta Kuvan ikun se jingħata b'riċetta lil-pazjenti li jkunu qed jiġu kkurati bil-levodopa. Każijiet ta' konvulżjonijiet u l-aggravazzjoni ta' konvulżjonijiet, żieda fil-livell ta' eċċitament u irritabilità ġew osservati waqt l-ghoti flimkien ta' levodopa u sapropterin f'pazjenti b'defiċjenza ta' BH4.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' Kuvan f'nisa tqal. Studji f'animali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-fetu, fuq il-ħlas jew fuq l-iżvilupp wara t-twelid.

Dejta dwar riskju għall-omm u/jew dwar riskju embrijufetali assoċjata mal-mard, disponibbli mill-Istudju Kollaborattiv dwar Phenylketonuria Materna (*Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) fuq ammont moderat ta' tqaliet u twelid ta' trabi ħajjin (bejn 300 sa 1,000) f'nisa affettwati minn PKU, uriet li livelli mhux ikkontrollati ta' phenylalanine oġġla minn 600 µmol/l huma assoċjati ma' inċidenza għolja ħafna ta' anomaliji newroloġiċi, kardijaċi u tat-tkabbir u dismorfizmu tal-wiċċ.

Għaldaqstant, il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tal-omm għandhom jiġu kkontrollati strettament qabel u waqt it-tqala. Jekk il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tal-omm ma jkunux ikkontrollati strettament qabel u waqt it-tqala, dan jista' jkun ta' dannu kemm għall-omm u kemm għall-fetu. It-tnaqqis ta' phenylalanine fid-dieta taħt sorveljanza tat-tabib, qabel u matul it-tqala, hija l-ewwel għażla tal-kura f'dan it-tip ta' pazjent.

L-użu ta' Kuvan għandu jiġi kkunsidrat biss jekk l-immaniġjar strett fid-dieta mhux adegwat biex inaqqas il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm. Wiehed għandu joqgħod attent meta jikteb riċetta għal din il-mediċina għal nisa tqal.

Treddigh

Mhux magħruf jekk sapropterin u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Kuvan m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

Fi studji qabel l-użu kliniku, ma ġie osservat l-ebda effett ta' sapropterin fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Kuvan m'għandu l-ebda effett, jew ftit li xejn għandu effett, fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Approssimattivament 35% minn 579 pazjent li kellhom 4 snin jew iżjed li rċeview kura b'sapropterin dihydrochloride (5 sa 20 mg/kg/kuljum) fi provi kliniċi ta' Kuvan, esperjenzaw effetti mhux mixtieqa. L-iżjed reazzjonijiet avversi li ġew irrapurtati kienu l-uġiġħ ta' ras u flissjoni.

Fi prova klinika addizzjonali, madwar 30% mis-27 tifel/tifla li kellhom inqas minn 4 snin, li rċievew kura b'sapropterin dihydrochloride (10 jew 20 mg/kg/jum) kellhom reazzjonijiet avversi. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni rrappurati huma "tnaqis fil-livell ta' amino acid" (hypophenylalaninemia), rimettar u rinite.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Fil-provi kliniċi l-aktar importanti u fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' Kuvan, ġew identifikati dawn ir-reazzjonijiet avversi.

Id-definizzjonijiet li ġejjin japplikaw għat-terminolġija ta' frekwenza li tintuża minn hawn 'il quddiem:

komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skond kemm huma serji, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Disturbi fis-sistema immuni

Mhux magħruf: Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (li jinkludu reazzjonijiet allergiċi serji) u raxx.

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Komuni: Hypophenylalaninemia

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna: Uġiġħ ta' ras

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Komuni ħafna: Flissjoni

Komuni: Uġiġħ fil-grieżem, kongestjoni tal-imnieher, sogħla

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Dijarea, rimettar, uġiġħ ta' żaqq, dispepsja, dardir

Mhux magħruf: Gastrite, esofaġite

Popolazzjoni pedjatrika

Il-frekwenza, it-tip, u s-severità ta' reazzjonijiet avversi fit-tfal kienu essenzjalment simili għal dawk fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Uġiġħ ta' ras u sturdament ġew irrapurtati wara l-ġhoti ta' sapropterin dihydrochloride f'doża iktar għolja minn dik irrakkomandata ta' 20 mg/kg/kuljum. Jekk tittiehed doża eċċessiva il-kura tikkonsisti li ttaffi s-sintomi. Tqassir tal-intervall QT (-8.32 msec) kien osservat fi studju b'doża supratherapewtika waħda ta' 100 mg/kg (5 darbiet id-doża massima irrakkomandata); dan għandu jiġi kkunsidrat fil-każ ta' pazjenti li għandhom intervall QT mqassar li jkun jeżisti minn qabel (eż. pazjenti li għandhom sindromu ta' QT qasir familjali).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tal-passaġġ alimentari u prodotti tal-metaboliżmu, prodotti relattivi għas-sistema alimentarja u l-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16AX07

Mekkaniżmu ta' azzjoni

F'Hyperphenylalaninaemia (HPA) ikun hemm żieda anormali fil-livelli ta' phenylalanine fid-demmm li hija normalment ikkawżata b'mutazzjonijiet awtosomali reċessivi involuti fil-konverżjoni tal-ġeni għall-enżima phenylalanine hydroxylase (f'każ ta' phenylketonuria, PKU) jew għall-enżimi nvoluti fil-bijosintesi 6R-tetrahydrobiopterin (6R-BH4) jew fir-rigenerazzjoni (f'każ ta' defiċjenza BH4). Id-defiċjenza BH4 tirriżulta minn grupp ta' devjazzjonijiet mis-sistema u ordni normali kawżati minn mutazzjonijiet jew tneħħija, fil-konverżjoni tal-ġeni f'wahda mill-5 enżimi nvoluti fil-bijosintesi jew ir-riċiklagg tal-BH4. Fiż-żewġ każijiet phenylalanine qatt ma' jista' jiġi effettivament trasformat fl-amino aċidu tyrosine, li jwassal għal żieda fil-livelli ta' phenylalanine fid-demmm.

Sapropterin hija verżjoni sintetika ta' 6R-BH4 maħdum b'mod naturali, li huwa ko-fattur tal-hydroxylases għal phenylalanine, tyrosine u tryptophan.

Ir-raġunament li jingħata Kuvan f'pazjenti bi PKU li għandhom defiċjenza ta' BH4, huwa biex iżżid l-attività tal-phenylalanine hydroxylase difettuż u b'dan il-mod iżżid jew tirrestawra l-metaboliżmu ossidattiv ta' phenylalanine, b'riżultat li jkun suffiċjenti biex inaqqas jew iżomm il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm, kif ukoll jipprevjeni jew inaqqas aktar l-akkumulazzjoni ta' phenylalanine u żżid it-tolleranza meta jittiehed phenylalanine fid-dieta. Ir-raġunament fl-għoti ta' Kuvan f'pazjenti li jbatu bid-defiċjenza BH4, hu sabiex dan jgħolli l-livelli defiċjenti ta' BH4, b'mod li terġa tigi rrestawrata l-attività ta' phenylalanine hydroxylase.

Effikaċja klinika

Il-Fażi III tal-programm ta' żvilupp kliniku ta' Kuvan kien jinkludi żewġ studji kkontrollati bil-placebo f'pazjenti li jsufri bil-PKU magħżula kif ġie. Ir-riżultati ta' dawn l-istudji juru l-effikaċja ta' Kuvan fit-tnaqqis tal-livelli ta' phenylalanine fid-demmm u fiż-żieda tat-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta.

Fi 88 suġġett b'kontroll fqir tal-PKU li meta ġew eżaminati (*screened*) kellhom livelli għolja ta' phenylalanine fid-demmm, 10 mg/kg/kuljum ta' sapropterin dihydrochloride naqqas b'mod sinifikanti l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm meta mqabbel mal-placebo. Il-linja bażi tal-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tal-grupp ikkurat b'Kuvan u l-grupp tal-placebo kienu simili, bil-medja $\pm$ SD mill-livelli ta' phenylalanine fid-demmm kienet ta' $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ u $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$, rispettivament. It-tnaqqis tal-medja $\pm$ SD fil-livelli ta' phenylalanine fid-demmm mill-linja bażi fi tmiem il-perijodu ta' studju ta' 6 ġimgħat kien ta' $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ għall-grupp ikkurat b'sapropterin ($n=41$) meta mqabbel maż-żieda ta' $2.9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ għall-grupp ikkurat bil-placebo ($n=47$) ($p < 0.001$). Għall-pazjenti bil-livelli ta' phenylalanine fid-demmm fil-linja bażi ta' $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, 41.9% (13/31) ta' dawk ikkurati b'sapropterin u 13.2% (5/38) ta' dawk ikkurati bil-placebo kellhom livelli ta' phenylalanine fid-demmm $< 600 \mu\text{mol/l}$ fit-tmiem tal-perijodu ta' studju ta' 6 ġimgħat ($p=0.012$).

Fi studju separat ta' 10 ġimghat ikkontrollat bil-placebo, 45 pazjenti bil-PKU b'livelli ta' phenylalanine fid-demm ikkontrollati abbażi ta' dieta stabbli ristretta għal phenylalanine (phenylalanine fid-demm ta' $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ meta ġew irreġistrati) ġew magħżula mingħajr pjan definit jew ordni rranġata minn qabel fuq bażi 3:1 għal kura b'sapropterin dihydrochloride 20 mg/kg/kuljum (n=33) jew bil-placebo (n=12). Wara kura ta' 3 ġimghat b'sapropterin dihydrochloride 20 mg/kg/kuljum, f'dan il-grupp, il-livelli ta' phenylalanine fid-demm ġew imnaqqsa b'mod sinifikanti: it-tnaqqis $\pm$ SD fil-medja mill-linja bażi fil-livelli ta' phenylalanine fid-demm f'dak il-grupp kien ta' $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0.001$). Wara 3 ġimghat pazjenti kemm fil-grupp ikkurat b'sapropterin u kemm f'dak ikkurat bil-placebo baqgħu jiġu soġġetti għal dieti ristretti għal phenylalanine u biż-żieda jew tnaqqis ta' phenylalanine fid-dieta bl-użu ta' supplimenti standardizzati tal-phenylalanine bl-iskop li l-phenylalanine fid-demm jiġi miżmum f'livell ta' $< 360 \mu\text{mol/l}$. Kien hemm differenza sinifikanti fit-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta fil-grupp ta' kura b'sapropterin imqabbel mal-grupp tal-placebo. Iż-żieda medja $\pm$ SD fit-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta kienet $17.5 \pm 13.3 \text{ mg/kg/kuljum}$ fil-grupp ikkurat b'sapropterin dihydrochloride abbażi ta' 20 mg/kg/kuljum, imqabbla ma' $3.3 \pm 5.3 \text{ mg/kg/kuljum}$ għall-grupp tal-placebo ($p=0.006$). Għall-grupp ikkurat b'sapropterin, il-medja $\pm$ SD tat-tolleranza totali ta' phenylalanine fid-dieta kienet $38.4 \pm 21.6 \text{ mg/kg/kuljum}$ waqt il-kura b'sapropterin dihydrochloride ta' 20 mg/kg/kuljum komparat ma' $15.7 \pm 7.2 \text{ mg/kg/kuljum}$ qabel il-kura.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà, l-effikaċja u l-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni ta' Kuvan f'pazjenti pedjatriċi li kellhom <7 snin ġew studjati f'żewġ studji *open-label*.

L-ewwel studju kien studju multiċentriku, *open-label*, ikkontrollat, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, li sar fi tfal li kellhom <4 snin, b'dijanjozi kkonfermata ta' PKU.

56 pazjent pedjatriku b'PKU li kellhom <4 snin, intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew 10 mg/kg/jum Kuvan flimkien ma' dieta ristretta ta' phenylalanine (n=27), jew dieta ristretta ta' phenylalanine biss (n=29) fuq il-Perjodu ta' Studju ta' 26 ġimgha.

L-intenzjoni kienet li l-pazjenti kollha jżommu livelli ta' phenylalanine fid-demm f'medda ta' 120-360 µmol/l (definita bħala ≥ 120 sa <360 µmol/l) permezz ta' konsum dijetetiku mmonitorjat matul il-Perjodu ta' Studju ta' 26 ġimgha. Jekk wara madwar 4 ġimghat, it-tolleranza tal-pazjent għal phenylalanine ma tkunx żdiedet b'>20% versus il-linja bażi, id-doża ta' Kuvan żdiedet fi stadju wiehed għal 20 mg/kg/jum.

Ir-riżultati ta' dan l-istudju wrew li dożaġġ ta' kuljum b'10 jew 20 mg/kg/jum ta' Kuvan flimkien ma' dieta ristretta ta' phenylalanine, wasslu għal titjib statistikament sinifikanti fit-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta meta mqabbla ma' restrizzjoni ta' phenylalanine tad-dieta waħidha, filwaqt li l-livelli ta' phenylalanine fid-demm inżammu fil-medda fil-mira (≥ 120 sa <360 µmol/l). Il-medja aġġustata tat-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta fil-grupp li kien qed jiehu Kuvan flimkien ma' dieta ristretta ta' phenylalanine kienet ta' 80.6 mg/kg/jum u kienet akbar b'mod statistikament sinifikanti ($p < 0.001$) mill-medja aġġustata tat-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta fil-grupp li kien qed jiehu terapija ta' phenylalanine fid-dieta waħidha (50.1 mg/kg/jum). Fil-perjodu ta' estensjoni tal-prova klinika, il-pazjenti żammew tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta waqt it-trattament b'Kuvan flimkien ma' dieta ristretta ta' phenylalanine, xhieda ta' benefiċċju sostnut fuq medda ta' 3.5 snin.

It-tieni studju kien multiċentriku, mhux ikkontrollat, *open-label* maħsub biex jevalwa s-sigurtà u l-effett fuq il-preservazzjoni tal-funzjoni newrokonjittiva ta' Kuvan 20 mg/kg/jum flimkien ma' dieta ristretta ta' phenylalanine fi tfal b'PKU li kellhom età ta' inqas minn 7 snin meta dahl fuq l-istudju. L-1 Parti tal-istudju (4 ġimghat) ivvalutat ir-rispons tal-pazjenti għal Kuvan; it-2 Parti tal-istudju (sa 7 snin ta' segwitu) evalwat il-funzjoni newrokonjittiva b'miżuri xierqa għall-età, u mmonitorjat is-sigurtà fit-tul f'pazjenti li kellhom rispons għal Kuvan. Pazjenti b'indeboliment newrokonjittiv li kien hemm minn qabel (IQ <80) ġew esklużi mill-istudju. Tlieta u disghin pazjent kienu rreġistrati fl-1 Parti, u 65 pazjent kienu rreġistrati fit-2 Parti, li minnhom 49 (75%) pazjent temmew l-istudju u 27 (42%) pazjent minnhom ipprovdew data tal-Iskala Shiha tal-IQ (FSIQ, Full Scale IQ) f'sena 7.

L-Indicijiet Medji tal-Kontroll tad-Dieta nżammu bejn 133 µmol/L u 375 µmol/L ta' phenylalanine fid-demm għall-gruppi ta' età kollha f'kull mument. Fil-linja bażi, il-punteġġ ta' Bayley-III (102, SD=9.1, n=27), il-punteġġ ta' WPPSI-III (101, SD=11, n=34) u l-punteġġ ta' WISC-IV (113, SD=9.8, n=4) medji kienu fi hdan il-medda medja għall-popolazzjoni normattiva.

Fost it-62 pazjent b'mill-inqas żewġ valutazzjonijiet tal-FSIQ, il-limitu inferjuri tal-intervall tal-kunfidenza ta' 95% tal-bidla medja fuq perjodu medju ta' sentejn kien ta' -1.6 punti, fi hdan il-varjazzjoni klinikament mistennija ta' ± 5 punti. Ma ġew identifikati ebda reazzjonijiet avversi meta Kuvan tkompla fit-tul għal tul ta' żmien medju ta' 6.5 snin fi tfal li kellhom inqas minn 7 snin meta dahl fuq l-istudju.

Studji ristretti ġew imwettqa f'pazjenti ta' inqas minn 4 snin li kellhom id-defiċjenza BH4, fejn ġiet użata formulazzjoni oħra tal-istess sustanza attiva (sapropterin) jew preparazzjoni mhux reġistrata ta' BH4.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Sapropterin huwa assorbit wara li l-pillola mahlula tittiehed mill-halq u l-koncentrazzjoni massima fid-demmm (C_{max}) titla' bejn 3 u 4 sigħat wara li tittiehed id-doża wara sawma. Ir-rata u l-entita' ta' assorbiment ta' sapropterin hija influwenzata mill-ikel. L-assorbiment ta' sapropterin huwa oghla wara ikla b'kontenut għoli ta' xaħam u kaloriji imqabbel ma' stat ta' sawm, b'riżultat fil-medja ta' 40-85% koncentrazzjonijiet massimi fid-demmm ottenuti minn 4 sa 5 siegħat wara li jittiehed.

Bijodisponibilità assoluta jew bijodisponibilità fil-bniedem wara li tittiehed mil-halq mhuwiex magħruf.

Distribuzzjoni

Fi studji mhux kliniċi, sapropterin kien primarjament distribwit fil-kliewi, fil-glandoli adrenali u fil-fwied, kif valutati mill-livelli totali u dawk ridotti tal-koncentrazzjonijiet ta' biopterin. Fil-firien, wara l-injezzjoni fil-vini ta' sapropterin immarkat bir-radioattività, instab li r-radjoattività xterdet fil-feti. Il-ħruġ ta' biopterin totali fil-ħalib instabet fil-firien permezz ta' injezzjoni fil-vini. Fil-firien, ma kienx hemm l-ebda żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' biopterin totali la fil-feti u lanqas fil-ħalib wara l-għoti mill-halq ta' 10 mg/kg ta' sapropterin *dihydrochloride*.

Bijotrasformazzjoni

Sapropterin dihydrochloride fil-fwied huwa primarjament immetabolizzat għal dihydrobiopterin u biopterin. Peress li sapropterin dihydrochloride huwa verżjoni sintetika tal-prodott naturali 6R-BH₄, wiehed jista' bir-raġun jistenna li jkollu l-istess metabolizmu, nkluża r-rigenerazzjoni 6R-BH₄.

Eliminazzjoni

Wara l-injezzjoni fil-vini tal-ġrieden, sapropterin dihydrochloride hu prinċipalment imneħħi fl-urina. Wara l-għoti mill-halq hu prinċipalment imneħħi fil-purgar filwaqt li proporzjon żgħir huwa mneħħi fl-awrina.

Farmakonkinetiċi tal-popolazzjoni

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' sapropterin li tinkludi pazjenti mit-twelid sa 49 sena, uriet li l-piż tal-ġisem hu l-uniku kovarjant li jaffettwa b'mod sostanzjali t-tneħħija jew il-volum tad-distribuzzjoni.

Interazzjonijiet bejn mediċina u oħra

Studji in vitro

In vitro, sapropterin ma kienx inibitur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 jew CYP3A4/5, lanqas ma kien induttur ta' CYP1A2, 2B6, jew 3A4/5.

Ibbażat fuq studju *in vitro*, sapropterin dihydrochloride jista' jinibixxi l-p-glycoprotein (P-gp) u l-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein) fl-intestini fid-doži terapewtiċi. Koncentrazzjoni intestinali oghla ta' Kuvan hija meħtieġa biex tinibixxi BCRP fir-rigward ta' P-gp, billi l-potenza inibitorja fil-musrana għal BCRP ($IC_{50}=267 \mu M$) hija aktar baxxa minn P-gp ($IC_{50}=158 \mu M$).

Studji in vivo

F'individwi b'saħħithom, l-għoti ta' doża unika ta' Kuvan fid-doża terapewtika massima ta' 20 mg/kg ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetiċi ta' doża unika ta' digoxin (substrat P-gp) mogħtija fl-istess ħin. Ibbażat fuq ir-riżultati *in vitro* u *in vivo*, mhuwiex probabbli li l-għoti flimkien ta' Kuvan iżid l-esponiment sistemiku għall-mediċini li huma substrati għal BCRP.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika (sistema nervuża ċentrali, respiratorja, kardjovaskulari, ġenitourinarja) u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Incidenza oġġla ta' difetti fil-morfoloġija mikroskopika tal-kliewi (*basophilia* fit-tubi fejn tingabar l-awrina) ġiet osservata fil-firien wara l-għoti għal xi żmien mill-ħalq ta' sapropterin dihydrochloride f'livelli tal-massimu tad-doża irrakkomandata fil-bniedem, jew ftit oġġla.

Sapropterin instab li kien mutagenikament f'jakk fiċ-ċelluli batterjoloġiċi u żieda f'aberazzjonijiet kromosomiċi ġiet innutata fiċ-ċelluli pulmonari u ovari tal-ġurdien Ċiniż. Pero', s-sapropterin ma' intwerix li hu ġenotossiku u dan kemm fi provi *in vitro* bl-limfoċiti umani u lanqas fi provi fuq mikronuklei *in vivo* fi ġrieden.

Ma ġietx innutata l-ebda attività tumorigenika fi studju karċinogenitiku fil-ġrieden b'dozi mill-ħalq sa 250 mg/kg/kuljum (12.5 sa 50 darba aktar mill-medda ta' doża terapewtika għal bniedem).

Rimettar ġie osservat kemm fil-farmakoloġija tas-sigurtà u kemm fi studji fuq tossiċità wara dozi ripetuti. Ir-rimettar huwa kkunsidrat li huwa relatat ma' pH tas-soluzzjoni li jkun fiha sapropterin.

Ma instabet l-ebda prova ċara ta' attività teratoġenika fi ġrieden u fi fniek b'dozi bejn wieħed u iehor 3 sa 10 darbiet id-doża massima rrakkomandata għal bniedem, ibbażata fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous
Crospovidone tip A
Ascorbic acid (E300)
Sodium stearyl fumarate
Riboflavin (E101)

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdiċità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-politilena ta' densità għolja (HDPE) protett b'għatu li ma jinfetax mit-tfal. Il-flixxen huma ssiġilati b'siġill ta' l-aluminju. Kull flixxun fih tubu tal-plastiku żgħir mimli dessikant (ġel siliciċu).

Kull flixxun fih 30, 120 jew 240 pillola.

Flixxun wiehed f'kull kartuna.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Immaniġġar iehor

Pazjenti għandhom jiġu avżati biex ma' jibilghux il-kapsula ta' dessikant li tinsab fil-flixxun.

Għal istruzzjonijiet għall-użu, ara sezzjoni 4.2.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
L-Irlanda

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 2. 12. 2008
Data tal-aħħar tiġdid: 2. 12. 2013

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Data tar-revizjoni tat-test: {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Kuvan 100 mg trab għal soluzzjoni orali

Kuvan 500 mg trab għal soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kuvan 100 mg trab għal soluzzjoni orali

Kull qartas fih 100 mg ta' sapropterin dihydrochloride (ekwivalenti għal 77 mg ta' sapropterin).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull qartas fih 0.3 mmol (12.6 mg) ta' potassium.

Kuvan 500 mg trab għal soluzzjoni orali

Kull qartas fih 500 mg ta' sapropterin dihydrochloride (ekwivalenti għal 384 mg ta' sapropterin)

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull qartas fih 1.6 mmol (62.7 mg) ta' potassium.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni orali

Trab b'kulur li jvarja minn abjad jagħti kemmxejn fl-isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kuvan huwa indikat għal kura ta' hyperphenylalaninaemia (HPA) f'adulti u pazjenti tfal ta' kull età li jsofru mill-phenylketonuria (PKU), li jkunu għa' urew rispons għal din il-kura (ara sezzjoni 4.2).

Kuvan huwa indikat ukoll għal-kura ta' hyperphenylalaninaemia (HPA) f'adulti u pazjenti pedjatrici ta' kull età b'defiċjenza ta' tetrahydrobiopterin (BH4), u li jkunu wrew rispons għal din il-kura (ara sezzjoni 4.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura bil-Kuvan għandha tinbeda u titkompla bil-parir ta' tabib li għandu esperjenza fil-kura tal-PKU u tad-defiċjenza BH4.

Sabiex wieħed jiżgura l-kontroll adegwat tal-livelli ta' phenylalanine fid-demem u bilanċ nutrizjonali waqt l-użu ta' dan il-prodott mediċinali, hemm bżonn ta' kontroll shiħ ta' l-ammont ta' phenylalanine kif ukoll ta' proteina fid-dieta.

Peress li HPA dovuta għal jew PKU jew għad-defiċjenza BH4 hija kundizzjoni kronika, ladarba jidher li jkun hemm rispons, Kuvan għandu jitkompla fit-tul (ara sezzjoni 5.1).

Požoloġija

PKU

Id-doża tal-bidu ta' Kuvan f'adulti u f'pazjenti pedjatriċi li jsofru mill-PKU hija ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem darba kuljum. Id-doża hija aġġustata normalment bejn 5 u 20 mg/kg/kuljum, sabiex wiehed jikseb u jżomm il-livelli adegwati ta' phenylalanine fid-demmm, kif definiti mit-tabib.

Defiċjenza BH4

Id-doża tal-bidu f'adulti u f'pazjenti pedjatriċi li jsofru mid-defiċjenza BH4, hija doża totali ta' minn 2 sa 5 mg/kg piż tal-ġisem darba kuljum. Id-doži jistgħu jiġu aġġustati sa total ta' 20 mg/kg/kuljum.

Għal pazjenti b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 20 kg, id-doża ta' kuljum ikkalkulata ibbażata fuq il-piż tal-ġisem għandha tiġi korretta sal-eqreb multiplu ta' 100 mg.

Aġġustament fid-doża

Il-kura b'sapropterin tista' tnaqqas il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm taht il-livelli terapewtiċi mixtieqa. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' Kuvan jew ta' modifika tal-ammonti ta' phenylalanine fid-dieta, sabiex jintlaḥqu u jinżammu l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm fil-medda terapewtika mixtieqa.

Il-livelli ta' phenylalanine u tyrosine fid-demmm għandhom jiġu ttestjati, b'mod partikolari fil-popolazzjoni pedjatrika, ġimgha sa ġimagħtejn wara kull aġġustament tad-doża u mmonitorjati b'mod frekwenti minn hemm 'il quddiem, taht id-direzzjoni tat-tabib kuranti.

Jekk jiġi osservat kontroll inadegwat tal-livelli ta' phenylalanine fid-demmm matul il-kura b'Kuvan, l-aderenza tal-pazjent mal-kura kif inhi preskritta, u d-dieta, għandhom jiġu riveduti qabel jiġi ikkunsidrat aġġustament fid-doża ta' sapropterin.

It-twaqqif tal-kura għandu jsehh biss taht is-superviżjoni tat-tabib. Jaf ikun meħtieġ monitoraġġ iktar frekwenti, għax il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm jistgħu jiżdiedu. Jista' jkun hemm bżonn ta' modifikazzjoni tad-dieta sabiex jinżammu l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm fil-medda terapewtika mixtieqa.

Kif jiġi stabbilit ir-rispons

Hu ta' importanza primarja li l-kura tinbeda kmieni kemm jista' jkun, sabiex minhabba livelli sostnuti ta' phenylalanine fid-demmm, jiġi evitat li jitfaċċaw manifestazzjonijiet kliniċi mhux reversibbli ta' disturbi newroloġiċi f'pazjenti pedjatriċi, u defiċjenzi konjittivi u disturbi psikjatriċi fl-adulti.

Ir-rispons għal dan il-prodott mediċinali huwa rifless bi tnaqqis ta' phenylalanine fid-demmm. Il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm għandhom jiġu verifikati qabel l-ġhoti ta' Kuvan, kif ukoll wara ġimgha ta' użu bid-doża tal-bidu rrakkomandata. Jekk jiġi osservat tnaqqis mhux sodisfaċenti fil-livelli ta' phenylalanine fid-demmm, allura d-doża tista' kull ġimgha tiġi miżjuda sa massimu ta' 20 mg/kg/kuljum, b'monitoraġġ kontinwu tal-livelli ta' phenylalanine fid-demmm ta' kull ġimgha għal perijodu ta' xahar. Phenylalanine għandu jingħata mad-dieta f'livell kostanti tul dan il-perijodu.

Jista' wiehed jgħid li hemm rispons sodisfaċenti jekk il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm jilhq ≥ 30 fil-mija jew kif il-miri terapewtiċi ta' phenylalanine fid-demmm ġew milhuqa kif definit għal pazjent individwali mit-tabib kuranti. Pazjenti li ma jilhqux dan il-livell ta' rispons matul il-perijodu ta' xahar prova, għandhom jiġu kkunsidrati li ma kienx hemm rispons, u għalhekk dawn il-pazjenti ma għandhomx jiġu kkurati b'Kuvan u l-ġhoti ta' Kuvan għandu jitwaqqaf.

Meta r-rispons għal dan il-prodott mediċinali ikun ġie stabbilit, d-doża tista' tiġi aġġustata skond ir-rispons għat-terapija, fil-medda ta' bejn 5 u 20 mg/kg/kuljum.

Huwa rrakkomandat li l-livelli ta' phenylalanine fid-demm u dawk ta' tyrosine jkunu kkonfermati ġimgha jew ġimagħtejn wara kull aġġustament fid-doża, u wara jiġu osservati u segwiti frekwentement, taħt id-direzzjoni tat-tabib kuranti. Pazjenti kkurati b'Kuvan għandhom ikomplu b'dieta ristretta ta' phenylalanine u jkollhom eżami kliniku regolarment (bħal monitoraġġ tal-livelli ta' phenylalanine fid-demm u tal-livelli ta' tyrosine, kemm jiehdu nutrijenti, u żviluppi psiko-motorejji).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kuvan f'pazjenti ta' iktar minn 65 sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. Għaldaqstant, wieħed għandu jaħsibha sew qabel jikteb riċetta għal pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kuvan f'pazjenti li jkunu qed ibatu b'insuffiċjenza tal-kliewi jew tal-fwied għadhom ma ġewx determinati s'issa. Wieħed għandu joqgħod attent qabel jikteb riċetta għal dan it-tip ta' pazjent.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pożoloġija hi l-istess fl-adulti, it-tfal u l-adolesxenti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Sabiex jiżdied l-assorbiment, Kuvan għandu jingħata mal-ikel.

Għal pazjenti b'PKU, Kuvan għandu jingħata bħala doża waħda kuljum, fl-istess hin tal-ġurnata u preferibbilment filgħodu.

Għal pazjenti b'defiċjenza ta' BH4, aqşam id-doża totali ta' kuljum f'2 jew 3 doži, distribwiti tul il-ġurnata.

Is-soluzzjoni għandha tintxorob fi żmien 30 minuta minn xhin tinħall. Soluzzjoni mhux użata għandha tintrema wara l-ghoti.

Pazjenti b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 20 kg

Il-kontenut tal-qartas/qratas għandu jitpoġġa f'120 sa 240 ml ta' ilma u jiġi mħawwad sakemm jinħall.

Tfal b'piż tal-ġisem sa 20 kg (uża biss qartas/qratas ta' 100 mg trab)

L-apparat tal-kejl meħtieġ għad-dożaġġ fi tfal b'piż tal-ġisem ta' massimu ta' 20 kg (jiġifieri tazza bi gradwazzjonijiet f'20, 40, 60, 80 ml; siringi tal-ħalq ta' 10 ml u 20 ml bi gradwazzjoni f'divizjonijiet ta' 1 ml) mhumiex inklużi fil-pakkett ta' Kuvan. Dan l-apparat huwa pprovdut liċ-ċentri pedjatriċi speċjalizzati għal żbalji fil-metabolizmu li jkunu hemm mit-twelid, biex jiġu pprovduti lil dawk li jiehdu ħsieb tal-pazjenti.

In-numru adatt ta' qartas/qratas ta' 100 mg għandu jinħall f'volum ta' ilma kif muri f'Tabelli 1-4, ibbażat fuq id-doża totali preskritta ta' kuljum.

Jekk, jeħtieġ li jingħata porzjon biss ta' din is-soluzzjoni, għandha tintuża siringa tal-ħalq biex tiġbed il-volum ta' soluzzjoni li tkun trid tingħata. Is-soluzzjoni mbaġħad tkun tista' tiġi trasferita f'tazza oħra għall-ghoti tal-prodott mediċinali. Għal tfal żgħar, tista' tintuża siringa tal-ħalq. Siringa tal-ħalq ta' 10 ml għandha tintuża għall-ghoti ta' volumi ta' ≤ 10 ml u siringa tal-ħalq ta' 20 ml għandha tintuża għall-ghoti ta' volumi ta' >10 ml.

Tabella 1: Tabella tad-dożagġ għal doża ta' 2 mg/kg kuljum għal tfal li jiżnu sa 20 kg

Piż (kg)	Doża totali (mg/jum)	Numru ta' qratas li jridu jinhallu (qawwa ta' 100 mg biss)	Volum ta' dissoluzzjoni (ml)	Volum ta' soluzzjoni li jrid jinghata (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

*Jirrifletti l-volum għad-doża totali ta' kuljum.

Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata fi żmien 30 minuta għal soluzzjoni tat-trab.

Tabella 2: Tabella tad-dożagġ għal doża ta' 5 mg/kg kuljum għal tfal li jiżnu sa 20 kg

Piż (kg)	Doża totali (mg/jum)	Numru ta' qratas li jridu jinhallu (qawwa ta' 100 mg biss)	Volum ta' dissoluzzjoni (ml)	Volum ta' soluzzjoni li jrid jinghata (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

*Jirrifletti l-volum għad-doża totali ta' kuljum.

Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata fi żmien 30 minuta għal soluzzjoni tat-trab.

Tabella 3: Tabella tad-dożaġġ għal doża ta' 10 mg/kg kuljum għal tfal li jiżnu sa 20 kg

Piż (kg)	Doża totali (mg/jum)	Numru ta' qratas li jridu jinhallu (qawwa ta' 100 mg biss)	Volum ta' dissoluzzjoni (ml)	Volum ta' soluzzjoni li jrid jinghata (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

*Jirrifletti l-volum għad-doża totali ta' kuljum.

Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata fi żmien 30 minuta għal soluzzjoni tat-trab.

Tabella 4: Tabella tad-dożaġġ għal doża ta' 20 mg/kg kuljum għal tfal li jiżnu sa 20 kg

Piż (kg)	Doża totali (mg/jum)	Numru ta' qratas li jridu jinhallu (qawwa ta' 100 mg biss)	Volum ta' dissoluzzjoni (ml)	Volum ta' soluzzjoni li jrid jinghata (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

*Jirrifletti l-volum għad-doża totali ta' kuljum.

Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata fi żmien 30 minuta għal soluzzjoni tat-trab.

Għat-tindif, il-plaġer għandu jitneħħa mill-bettija tas-siringa tal-ħalq. Iż-żewġ partijiet tas-siringa tal-ħalq u t-tazza għandhom jinħaslu b' ilma sħun u għandhom jithallew jinxfu għall-arja. Meta s-siringa tal-ħalq tinxef, il-plaġer għandu jitpoġġa lura għol-bettija. Is-siringa tal-ħalq u t-tazza għandhom jinħażnu għall-użu li jmiss.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Konsum dijetetiku

Pazjenti kkurati b'Kuvan għandhom ikomplu b' dieta ristretta ta' phenylalanine u regolarment għandhom jissottomettu ruħhom għal-valutazzjoni klinika (eż. livelli ta' phenylalanine u tyrosine fid-demm jinżammu taħt osservazzjoni, l-itteħid ta' nutrijenti u żvilupp psiko-motoreju).

Livell baxx ta' phenylalanine u tyrosine fid-demm

Disfunzjoni fit-tul u li tirrepeti ruħha fir-rotta metabolika tal-phenylalanine-tyrosine-dihydroxy-L-phenylalanine (DOPA), tista' tirriżulta f' deficijenza ta' proteini fil-ġisem u fis-sintesi ta' sustanzi newrotrasmittorji. Esponent fit-tul għal livelli baxxi ta' phenylalanine u ta' tyrosine fid-demm waqt it-tfulija, għet assoċjata ma tfixkil fl-iżvilupp newroloġiku. L-immaniġjar attiv tal-konsum ta' phenylalanine fid-dieta u kemm tittieħed proteina waqt l-użu ta' Kuvan, huwa neċessarju sabiex jiġi żgurat kontroll adegwat tal-livelli ta' phenylalanine u tyrosine fid-demm, kif ukoll ta' bilanċ ta' nutriment.

Disturbi fis-saħħa

Il-konsultazzjoni ma' tabib hija rrakkomandata waqt il-mard peress li l-livelli ta' phenylalanine fid-demm jistgħu jiżdiedu.

Disturbi ta' konvulżjonijiet

Għandu jkun hemm kawtela meta Kuvan jiġi preskritt lil pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b' levodopa. Każijiet ta' konvulżjonijiet, aggravament ta' konvulżjoni, żieda fl-eċċitabilità u ta' irritabilità ġew osservati matul l-għoti flimkien ta' levodopa u sapropterin f' pazjenti b' deficijenza ta' BH4 (ara sezzjoni 4.5).

Waqfien tal-kura

Jekk il-kura tieqaf, jista' jkun hemm żieda fil-livelli ta' phenylalanine fid-demm għal livelli oġġla minn dak ta' qabel il-kura.

Kontenut ta' potassium

Kuvan 100 mg trab għal soluzzjoni orali

Dan il-prodott mediċinali fih 0.3 mmol (12.6 mg) ta' potassium f' kull qartas. Dan għandu jitqies f' pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi jew f' pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jiehdu fid-dieta.

Kuvan 500 mg trab għal soluzzjoni orali

Dan il-prodott mediċinali fih 1.6 mmol (62.7 mg) ta' potassium f'kull qartas. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jiehdu fid-dieta.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Għalkemm l-għoti fl-istess hin ta' inibituri ta' dihydrofolate reductase (eż. Methotrexate, trimethoprim) ma' ġiex studjat, dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jfixxlu l-metaboliżmu BH4. Trid tintuża kawtela meta jiġu użati prodotti mediċinali simili waqt l-użu ta' Kuvan.

BH4 huwa ko-fattur għan-*nitric oxide synthetase*. Kawtela hija rrakkomandata waqt l-użu ta' Kuvan fl-istess hin ma' prodotti mediċinali kollha li jikkawżaw vażodilatazzjoni, inklużi dawk għal użu topikali, li jikkawżaw metaboliżmu tal-ossidu nitriku (NO), li jinkludu d-donaturi klassiċi NO (bħal glyceryl trinitrate (GTN), isosorbide dinitrate (ISDN), sodium nitroprusside (SNP) u molsidomin), inibituri phosphodiesterase tat-tip 5 (PDE-5) u minoxidil.

Għandha tintuża kawtela meta Kuvan ikun se jingħata b'riċetta lil-pazjenti li jkun qed jiġu kkurati bil-levodopa. Każijiet ta' konvulżjonijiet u l-aggravazzjoni ta' konvulżjonijiet, żieda fil-livell ta' eċċitament u irritabilità ġew osservati waqt l-għoti flimkien ta' levodopa u sapropterin f'pazjenti b'defiċjenza ta' BH4.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' Kuvan f'nisa tqal. Studji f'animali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-fetu, fuq il-ħlas jew fuq l-iżvilupp wara t-twelid.

Dejta dwar riskju għall-omm u/jew dwar riskju embrijufetali assoċjata mal-mard, disponibbli mill-Istudju Kollaborattiv dwar Phenylketonuria Materna (*Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) fuq ammont moderat ta' tqaliet u twelid ta' trabi ħajjin (bejn 300 sa 1,000) f'nisa affettwati minn PKU, uriet li livelli mhux ikkontrollati ta' phenylalanine oġhla minn 600 µmol/l huma assoċjati ma' inċidenza għolja ħafna ta' anomaliji newroloġiċi, kardijaċi u tat-tkabbir u dismorfizmu tal-wiċċ.

Għaldaqstant, il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tal-omm għandhom jiġu kkontrollati strettament qabel u waqt it-tqala. Jekk il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tal-omm ma jkunux ikkontrollati strettament qabel u waqt it-tqala, dan jista' jkun ta' dannu kemm għall-omm u kemm għall-fetu. It-tnaqqis ta' phenylalanine fid-dieta taht sorveljanza tat-tabib, qabel u matul it-tqala, hija l-ewwel għażla tal-kura f'dan it-tip ta' pazjent.

L-użu ta' Kuvan għandu jiġi kkunsidrat biss jekk l-immaniġjar strett fid-dieta mhux adegwat biex inaqqas il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm. Wiehed għandu joqgħod attent meta jikteb riċetta għal din il-mediċina għal nisa tqal.

Treddigh

Mhux magħruf jekk sapropterin u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Kuvan m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

Fi studji qabel l-użu kliniku, ma ġie osservat l-ebda effett ta' sapropterin fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Kuvan m'għandu l-ebda effett, jew ftit li xejn għandu effett, fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Approssimattivament 35% minn 579 pazjent li kellhom 4 snin jew iżjed li rċievw kura b'sapropterin dihydrochloride (5 sa 20 mg/kg/kuljum) fi provi kliniċi ta' Kuvan, esperjenzaw effetti mhux mixtieqa. L-iżjed reazzjonijiet avversi li ġew irrapurtati kienu l-uġiġħ ta' ras u flissjoni.

Fi prova klinika addizzjonali, madwar 30% mis-27 tifel/tifla li kellhom inqas minn 4 snin, li rċievw kura b'sapropterin dihydrochloride (10 jew 20 mg/kg/jum) kellhom reazzjonijiet avversi. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni rrappurati huma "tnaqis fil-livell ta' amino acid" (hypophenylalaninemia), rimettar u rinite.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Fil-provi kliniċi l-aktar importanti u fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' Kuvan, ġew identifikati dawn ir-reazzjonijiet avversi.

Id-definizzjonijiet li ġejjin japplikaw għat-terminolġija ta' frekwenza li tintuża minn hawn 'il quddiem:
komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skond kemm huma serji, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Disturbi fis-sistema immuni

Mhux magħruf:	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (li jinkludu reazzjonijiet allergiċi serji) u raxx.
---------------	--

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Komuni:	Hypophenylalaninemia
---------	----------------------

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna:	Uġiġħ ta' ras
---------------	---------------

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Komuni ħafna:	Flissjoni
Komuni:	Uġiġħ fil-grieżem, kongestjoni tal-imnieher, sogħla

Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Dijarea, rimettar, uġiġħ ta' żaqq, dispepsja, dardir
Mhux magħruf:	Gastrite, esofaġite

Popolazzjoni pedjatrika

Il-frekwenza, it-tip, u s-severità ta' reazzjonijiet avversi fit-tfal kienu essenzjalment simili għal dawk fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati

Huwa importanti li jigu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitaraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ugħiż ta' ras u sturdament ġew irrapurtati wara l-għoti ta' sapropterin dihydrochloride f' doża iktar għolja minn dik irrakkomandata ta' 20 mg/kg/kuljum. Jekk tittiehed doża eċċessiva il-kura tikkonsisti li ttaffi s-sintomi. Tqassir tal-intervall QT (-8.32 msec) kien osservat fi studju b' doża supratherapewtika waħda ta' 100 mg/kg (5 darbiet id-doża massima rakkomandata); dan għandu jiġi kkunsidrat fil-każ ta' pazjenti li għandhom intervall QT mqassar li jkun jeżisti minn qabel (eż. pazjenti li għandhom sindromu ta' QT qasir familjali).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tal-passaġġ alimentari u prodotti tal-metaboliżmu, prodotti relattivi għas-sistema alimentarja u l-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16AX07

Mekkaniżmu ta' azzjoni

F'Hyperphenylalaninaemia (HPA) ikun hemm żieda anormali fil-livelli ta' phenylalanine fid-demm li hija normalment ikkawżata b' mutazzjonijiet awtosomali reċessivi involuti fil-konverżjoni tal-ġeni għall-enzima phenylalanine hydroxylase (f'każ ta' phenylketonuria, PKU) jew għall-enzimi nvoluti fil-bijosintesi 6R-tetrahydrobiopterin jew fir-riġenerazzjoni (f'każ ta' defiċjenza BH4). Id-defiċjenza BH4 tirriżulta minn grupp ta' devjazzjonijiet mis-sistema u ordni normali kawżati minn mutazzjonijiet jew tneħħija, fil-konverżjoni tal-ġeni f' waħda mill-5 enzimi nvoluti fil-bijosintesi jew ir-riċiklagg tal-BH4. Fiż-żewġ każijiet phenylalanine qatt ma' jista' jiġi effettivament trasformat fl-amino aċidu tyrosine, li jwassal għal żieda fil-livelli ta' phenylalanine fid-demm.

Sapropterin hija verżjoni sintetika ta' 6R-BH4 maħdum b' mod naturali, li huwa ko-fattur tal-hydroxylases għal phenylalanine, tyrosine u tryptophan.

Ir-raġunament li jingħata Kuvan f' pazjenti bi PKU li għandhom defiċjenza ta' BH4, huwa biex iżżid l-attività tal-phenylalanine hydroxylase difettuż u b' dan il-mod iżżid jew tirrestawra l-metaboliżmu ossidattiv ta' phenylalanine, b' riżultat li jkun suffiċjenti biex inaqqas jew iżomm il-livelli ta' phenylalanine fid-demm, kif ukoll jipprevjeni jew inaqqas aktar l-akkumulazzjoni ta' phenylalanine u żżid it-tolleranza meta jittiehed phenylalanine fid-dieta. Ir-raġunament fl-għoti ta' Kuvan f' pazjenti li jbatu bid-defiċjenza BH4, hu sabiex dan jgħolli l-livelli defiċjenti ta' BH4, b' mod li terġa tigi rrestawrata l-attività ta' phenylalanine hydroxylase.

Effikaċja klinika

Il- Fażi III tal-programm ta' żvilupp kliniku ta' Kuvan kien jinkludi żewġ studji kkontrollati bil-placebo f' pazjenti li jsofru bil-PKU magħżula kif ġie ġie. Ir-riżultati ta' dawn l-istudji juru l-effikaċja ta' Kuvan fit-tnaqqis tal-livelli ta' phenylalanine fid-demm u fiż-żieda tat-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta.

Fi 88 suġġett b' kontroll fqir tal-PKU li meta ġew eżaminati (*screened*) kellhom livelli għolja ta' phenylalanine fid-demm, 10 mg/kg/kuljum ta' sapropterin dihydrochloride naqqas b' mod sinifikanti l-livelli ta' phenylalanine fid-demm meta mqabbel mal-placebo. Il-linja bażi tal-livelli ta' phenylalanine fid-demm tal-grupp ikkurat b' Kuvan u l-grupp tal-placebo kienu simili, bil-medja $\pm$ SD mill-livelli ta' phenylalanine fid-demm kienet ta' $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ u $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$,

rispettivamente. It-tnaqqis tal-medja $\pm$ SD fil-livelli ta' phenylalanine fid-demm mill-linja bażi fi tmiem il-perijodu ta' studju ta' 6 ġimgħat kien ta' $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ għall-grupp ikkurat b'sapropterin ($n=41$) meta mqabbel maż-żieda ta' $2.9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ għall-grupp ikkurat bil-placebo ($n=47$) ($p < 0.001$). Għall-pazjenti bil-livelli ta' phenylalanine fid-demm fil-linja bażi ta' $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, 41.9% (13/31) ta' dawk ikkurati b'sapropterin u 13.2% (5/38) ta' dawk ikkurati bil-placebo kellhom livelli ta' phenylalanine fid-demm $<600 \mu\text{mol/l}$ fit-tmiem tal-perijodu ta' studju ta' 6 ġimgħat ($p=0.012$).

Fi studju separat ta' 10 ġimgħat ikkontrollat bil-placebo, 45 pazjenti bil-PKU b'livelli ta' phenylalanine fid-demm ikkontrollati abbażi ta' dieta stabbli ristretta għal phenylalanine (phenylalanine fid-demm ta' $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ meta ġew irregistrati) ġew magħżula mingħajr pjan definit jew ordni rranġata minn qabel fuq bażi 3:1 għal kura b'sapropterin dihydrochloride 20 mg/kg/kuljum ($n=33$) jew bil-placebo ($n=12$). Wara kura ta' 3 ġimgħat b'sapropterin dihydrochloride 20 mg/kg/kuljum, f'dan il-grupp, il-livelli ta' phenylalanine fid-demm ġew imnaqqsa b'mod sinifikanti: it-tnaqqis $\pm$ SD fil-medja mill-linja bażi fil-livelli ta' phenylalanine fid-demm f'dak il-grupp kien ta' $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0.001$). Wara 3 ġimgħat pazjenti kemm fil-grupp ikkurat b'sapropterin u kemm f'dak ikkurat bil-placebo baqgħu jiġu soġġetti għal dieti ristretti għal phenylalanine u biż-żieda jew tnaqqis ta' phenylalanine fid-dieta bl-użu ta' supplimenti standardizzati tal-phenylalanine bl-iskop li l-phenylalanine fid-demm jiġi miżmum f'livell ta' $< 360 \mu\text{mol/l}$. Kien hemm differenza sinifikanti fit-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta fil-grupp ta' kura b'sapropterin imqabbel mal-grupp tal-placebo. Iż-żieda medja $\pm$ SD fit-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta kienet $17.5 \pm 13.3 \text{ mg/kg/kuljum}$ fil-grupp ikkurat b'sapropterin dihydrochloride abbażi ta' 20 mg/kg/kuljum, imqabbla ma' $3.3 \pm 5.3 \text{ mg/kg/kuljum}$ għall-grupp tal-placebo ($p=0.006$). Għall-grupp ikkurat b'sapropterin, il-medja $\pm$ SD tat-tolleranza totali ta' phenylalanine fid-dieta kienet $38.4 \pm 21.6 \text{ mg/kg/kuljum}$ waqt il-kura b'sapropterin dihydrochloride ta' 20 mg/kg/kuljum komparat ma' $15.7 \pm 7.2 \text{ mg/kg/kuljum}$ qabel il-kura.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà, l-effikaċja u l-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni ta' Kuvan f'pazjenti pedjatriċi li kellhom <7 snin ġew studjati f'żewġ studji *open-label*.

L-ewwel studju kien multiċentriku, *open-label*, ikkontrollat, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, li sar fi tfal li kellhom <4 snin, b'dijanjosi kkonfermata ta' PKU. 56 pazjent pedjatriku b'PKU li kellhom <4 snin, intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew 10 mg/kg/jum Kuvan flimkien ma' dieta ristretta ta' phenylalanine ($n=27$), jew dieta ristretta ta' phenylalanine biss ($n=29$) fuq il-Perjodu ta' Studju ta' 26 ġimgħa.

L-intenzjoni kienet li l-pazjenti kollha jżommu livelli ta' phenylalanine fid-demm f'medda ta' 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (definita bħala ≥ 120 sa $<360 \mu\text{mol/l}$) permezz ta' konsum dijetetiku mmonitorjat matul il-Perjodu ta' Studju ta' 26 ġimgħa. Jekk wara madwar 4 ġimgħat, it-tolleranza tal-pazjent għal phenylalanine ma tkunx żdiedet b' $>20\%$ versus il-linja bażi, id-doża ta' Kuvan żdiedet fi stadju wieħed għal 20 mg/kg/jum.

Ir-riżultati ta' dan l-istudju wrew li dożaġġ ta' kuljum b'10 jew 20 mg/kg/jum ta' Kuvan flimkien ma' dieta ristretta ta' phenylalanine, wasslu għal titjib statistikament sinifikanti fit-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta meta mqabbla ma' restrizzjoni ta' phenylalanine tad-dieta waħidha, filwaqt li l-livelli ta' phenylalanine fid-demm inżammu fil-medda fil-mira (≥ 120 sa $<360 \mu\text{mol/l}$). Il-medja aġġustata tat-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta fil-grupp li kien qed jiehu Kuvan flimkien ma' dieta ristretta ta' phenylalanine kienet ta' 80.6 mg/kg/jum u kienet akbar b'mod statistikament sinifikanti ($p<0.001$) mill-medja aġġustata tat-tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta fil-grupp li kien qed jiehu terapija ta' phenylalanine fid-dieta waħidha (50.1 mg/kg/jum). Fil-perjodu ta' estensjoni tal-prova klinika, il-pazjenti żammew tolleranza ta' phenylalanine fid-dieta waqt it-trattament b'Kuvan flimkien ma' dieta ristretta ta' phenylalanine, xhieda ta' benefiċċju sostnut fuq medda ta' 3.5 snin.

It-tieni studju kien multicentriku, mhux ikkontrollat, *open-label* maħsub biex jevalwa s-sigurtà u l-effett fuq il-preservazzjoni tal-funzjoni newrokonjittiva ta' Kuvan 20 mg/kg/jum flimkien ma' dieta ristretta ta' phenylalanine fi tfal b'PKU li kellhom età ta' inqas minn 7 snin meta dahl u fl-istudju. L-1 Parti tal-istudju (4 ġimgħat) ivvalutat ir-rispons tal-pazjenti għal Kuvan; it-2 Parti tal-istudju (sa 7 snin ta' segwitu) evalwat il-funzjoni newrokonjittiva b'miżuri xierqa għall-età, u mmonitorjat is-sigurtà fit-tul f'pazjenti li kellhom rispons għal Kuvan. Pazjenti b'indeboliment newrokonjittiv li kien hemm minn qabel (IQ <80) ġew esklużi mill-istudju. Tlieta u disghin pazjent kienu rreġistrati fl-1 Parti, u 65 pazjent kienu rreġistrati fit-2 Parti, li minnhom 49 (75%) pazjent temmew l-istudju u 27 (42%) pazjent minnhom ipprovdew data tal-Iskala Shiha tal-IQ (FSIQ, Full Scale IQ) f'sena 7.

L-Indiċijiet Medji tal-Kontroll tad-Dieta nżammu bejn 133 µmol/L u 375 µmol/L ta' phenylalanine fid-demm għall-gruppi ta' età kollha f'kull mument. Fil-linja bażi, il-punteġġ ta' Bayley-III (102, SD=9.1, n=27), il-punteġġ ta' WPPSI-III (101, SD=11, n=34) u l-punteġġ ta' WISC-IV (113, SD=9.8, n=4) medji kienu fi hdan il-medda medja għall-popolazzjoni normattiva.

Fost it-62 pazjent b'mill-inqas żewġ valutazzjonijiet tal-FSIQ, il-limitu inferjuri tal-intervall tal-kunfidenza ta' 95% tal-bidla medja fuq perjodu medju ta' sentejn kien ta' -1.6 punti, fi hdan il-varjazzjoni klinikament mistennija ta' ±5 punti. Ma ġew identifikati ebda reazzjonijiet avversi meta Kuvan tkompla fit-tul għal tul ta' żmien medju ta' 6.5 snin fi tfal li kellhom inqas minn 7 snin meta dahl u fl-istudju.

Studji ristretti ġew imwettqa f'pazjenti ta' inqas minn 4 snin li kellhom id-defiċjenza BH4, fejn ġiet użata formulazzjoni oħra tal-istess sustanza attiva (sapropterin) jew preparazzjoni mhux reġistrata ta' BH4.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Sapropterin huwa assorbit wara li l-pillola mahlula tittiehed mill-ħalq u l-konċentrazzjoni massima fid-demm (C_{max}) titla' bejn 3 u 4 sigħat wara li tittiehed id-doża wara sawma. Ir-rata u l-entità ta' assorbiment ta' sapropterin hija influwenzata mill-ikel. L-assorbiment ta' sapropterin huwa oġġetwament ikla b'kontenut għoli ta' xaħam u kaloriji imqabbel ma' stat ta' sawm, b'riżultat fil-medja ta' 40-85% konċentrazzjonijiet massimi fid-demm ottenuti minn 4 sa 5 sigħat wara li tittiehed.

Bijodisponibilità assoluta jew bijodisponibilità fil-bniedem wara li tittiehed mill-ħalq mhuwiex magħruf.

Distribuzzjoni

Fi studji mhux kliniċi, sapropterin kien primarjament distribwit fil-kliewi, fil-glandoli adrenali u fil-fwied, kif valutati mill-livelli totali u dawk ridotti tal-konċentrazzjonijiet ta' biopterin. Fil-firien, wara l-injezzjoni fil-vini ta' sapropterin immarkat bir-radioattività, instab li r-radjoattività xterdet fil-feti. Il-ħruġ ta' biopterin totali fil-ħalib instabet fil-firien permezz ta' injezzjoni fil-vini. Fil-firien, ma kienx hemm l-ebda żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' biopterin totali la fil-feti u lanqas fil-ħalib wara l-ġoti mill-ħalq ta' 10 mg/kg ta' sapropterin *dihydrochloride*.

Bijotrasformazzjoni

Sapropterin dihydrochloride fil-fwied huwa primarjament immetabolizzat għal dihydrobiopterin u biopterin. Peress li sapropterin dihydrochloride huwa verżjoni sintetika tal-prodott naturali 6R-BH4, wieħed jista' bir-raġun jistenna li jkollu l-istess metabolizmu, nkluża r-riġenerazzjoni 6R-BH4.

Eliminazzjoni

Wara l-injezzjoni fil-vini tal-ġrieden, sapropterin dihydrochloride hu prinċipalment imneħhi fl-urina. Wara l-ġhoti mill-ħalq hu prinċipalment imneħhi fil-purgar filwaqt li proporzjon żgħir huwa mneħhi fl-awrina.

Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' sapropterin li tinkludi pazjenti mit-twelid sa 49 sena, uriet li l-piż tal-ġisem hu l-uniku kovarjant li jaffettwa b'mod sostanzjali t-tneħħija jew il-volum tad-distribuzzjoni.

Interazzjonijiet bejn mediċina u oħra

Studji in vitro

In vitro, sapropterin ma kienx inibitur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 jew CYP3A4/5, lanqas ma kien induttur ta' CYP1A2, 2B6, jew 3A4/5.

Ibbażat fuq studju *in vitro*, sapropterin dihydrochloride jista' jinibixxi l-p-glycoprotein (P-gp) u l-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein) fl-intestini fid-dożi terapewtiċi. Konċentrazzjoni intestinali oġhla ta' Kuvan hija meħtieġa biex tinibixxi BCRP fir-rigward ta' P-gp, billi l-potenza inibitorja fil-musrana għal BCRP (IC₅₀=267 µM) hija aktar baxxa minn P-gp (IC₅₀=158 µM).

Studji in vivo

F'individwi b'saħħithom, l-ġhoti ta' doża unika ta' Kuvan fid-doża terapewtika massima ta' 20 mg/kg ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetiċi ta' doża unika ta' digoxin (substrat P-gp) mogħtija fl-istess ħin. Ibbażat fuq ir-riżultati *in vitro* u *in vivo*, mhuwiex probabbli li l-ġhoti flimkien ta' Kuvan iżid l-esponiment sistemiku għall-mediċini li huma substrati għal BCRP.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika (sistema nervuża ċentrali, respiratorja, kardjovaskulari, ġenitourinarja) u effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Incidenza oġhla ta' difetti fil-morfoloġija mikroskopika tal-kliewi (*basophilia* fit-tubi fejn tingabar l-awrina) ġiet osservata fil-firien wara l-ġhoti għal xi żmien mill-ħalq ta' sapropterin dihydrochloride f'livelli tal-massimu tad-doża irrakkomandata fil-bniedem, jew ftit oġhla.

Sapropterin instab li kien mutagenikament f'jakk fiċ-ċelluli batterjoloġiċi u żieda f'aberazzjonijiet kromosomiċi ġiet innutata fiċ-ċelluli pulmonari u ovarji tal-ġurdien Ċiniż. Però, s-sapropterin ma' intwerix li hu ġenotossiku u dan kemm fi provi *in vitro* bl-limfoċiti umani u lanqas fi provi fuq mikronuklei *in vivo* fi ġrieden.

Ma ġietx innutata l-ebda attività tumorigenika fi studju karċinogenetiku fil-ġrieden b'dożi mill-ħalq sa 250 mg/kg/kuljum (12.5 sa 50 darba aktar mill-medda ta' doża terapewtika għal bniedem).

Rimettar ġie osservat kemm fil-farmakoloġija tas-sigurtà u kemm fi studji fuq tossiċità wara dożi ripetuti. Ir-rimettar huwa kkunsidrat li huwa relatat ma' pH tas-soluzzjoni li jkun fiha sapropterin.

Ma instabet l-ebda prova ċara ta' attività teratoġenika fi ġrieden u fi fniek b'dożi bejn wieħed u ieħor 3 sa 10 darbiet id-doża massima rrakkomandata għal bniedem, ibbażata fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)
Potassium citrate (E332)
Sucralose (E955)
Ascorbic acid (E300)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Polyethylene terephthalate, aluminju, polyethylene laminate sachet, issiġillat bis-shana fuq erba' naħat. Qarsa interna ta' fejn jinqata' tinsab fir-rokna tal-qartas sabiex tiffaċilita l-ftuħ tal-qartas.

Kull kartuna fiha 30 qartas.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Immaniġġar

Wara li jinħall fl-ilma Kuvan trab għal soluzzjoni orali, is-soluzzjoni hija ċara, bla kulur sa safranija fid-dehra. Għal istruzzjonijiet għall-użu, ara sezzjoni 4.2.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
L-Irlanda

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Diċembru 2008

Data tal-aħħar tiġdid: 02 ta' Diċembru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
L-Irlanda

Excella GmbH & Co. KG
Nürnberger Strasse 12
Feucht 90537
il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju, jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji)..

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kuvan 100 mg pilloli li jinħallu
Sapropterin dihydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li tinħall fiha 100 mg ta' sapropterin dihydrochloride (ekwivalenti għal 77 mg ta' sapropterin dihydrochloride)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pilloli li jinħallu
120 pilloli li jinħallu
240 pilloli li jinħallu

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali, wara li tinħall il-pillola.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Kull flixxun ta' Kuvan fih tubu tal-plastiku żgħir ta' desikkant (gel siliciku). Tiblax it-tubu jew il-kontenut.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f'temperatura taħt 25°C.
Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kuvan

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kuvan 100 mg trab għal soluzzjoni orali
Kuvan 500 mg trab għal soluzzjoni orali
Sapropterin dihydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas fih 100 mg ta' sapropterin dihydrochloride (ekwivalenti għal 77 mg ta' sapropterin)
Kull qartas fih 500 mg ta' sapropterin dihydrochloride (ekwivalenti għal 384 mg ta' sapropterin)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Din il-medicina fiha potassium citrate (E332). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għandu jinħall qabel l-użu. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura taħt 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

Qratas ta' użu wieħed.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kuvan 100 mg
Kuvan 500 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

QARTAS 100 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Kuvan 100 mg trab għal soluzzjoni orali
Sapropterin dihydrochloride

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Użu orali

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

QARTAS 500 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Kuvan 500 mg trab għal soluzzjoni orali
Sapropterin dihydrochloride

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Kuvan 100 mg pilloli li jnhallu

Sapropterin dihydrochloride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Kuvan u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma' tiehu Kuvan
3. Kif għandek tiehu Kuvan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Kuvan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Kuvan u għalxiex jintuża

Kuvan fih is-sustanza attiva sapropterin li hija kopja sintetika ta' sustanza prodotta mill-ġisem magħrufa bħala tetrahydrobiopterin (BH4). Il-ġisem għandu bżonn il-BH4 sabiex jigi uzat amino aċidu imsejjah phenylalanine sabiex jinbena amino aċidu ieħor jismu tyrosine.

Kuvan huwa uzat biex jikkura l-hyperphenylalaninaemia (HPA) jew phenylketonuria (PKU) f'pazjenti ta' kull età. HPA u PKU jirriżultaw minn livelli għolja mhux normali ta' phenylalanine fid-demmm li jistgħu jkunu ta' ħsara. Kuvan inaqqas dawn il-livelli f'xi pazjenti li jirreaġixxu għal BH4 u jista' jgħin biex jiżdied l-ammont ta' phenylalanine li jista' jkun hemm fid-dieta.

Din il-medicina hija uzata wkoll għall-kura ta' marda ereditarja imsejha defiċjenza ta' BH4 f'pazjenti ta' kull età, fejn il-ġisem ma' jipproduċix biżżejjed BH4. Minhabba livelli baxxi ħafna ta' BH4, il-phenylalanine ma' jkunx immetabolizzat sew u l-livelli tiegħu jgħlewu, li jgħibu effetti ħżiena. Bir-rimpjazzament tal-BH4 li l-ġisem ma' jistax jipproduċi, Kuvan inaqqas il-ħsara li jagħmel il-ħafna phenylalanine fid-demmm u jżid it-tolleranza fid-dieta għal phenylalanine.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Kuvan

Tihux Kuvan

Jekk inti allergiku għal sapropterin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Kuvan, b'mod partikulari:

- jekk għandek 65 jew aktar
- jekk għandek problemi fil-kliewi jew fil-fwied
- jekk int marid. Wieħed għandu jkellem lit-tabib jekk ikun ma jiflahx minhabba li l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm jistgħu jgħlewu
- jekk għandek predisposizzjoni għall-aċċessjonijiet

Meta tkun ikkurat b'Kuvan, it-tabib tieghek jagħmillek eżami tad-demmm sabiex jivverifika kemm fih phenylalanine u tyrosine u jista' jiddeċiedi li jaġġusta d-doża ta' Kuvan jew id-dieta tieghek jekk ikun hemm bżonn.

Għandek tkompli l-kura bid-dieta kif irrakkomandalek it-tabib tieghek. Tbidilx id-dieta mingħajr ma tgħid lit-tabib. Anki jekk tiehu Kuvan, jekk il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tieghek ma jkunux ikkontrollati tajjeb, tista' tiżviluppa problemi newroloġiċi severi. It-tabib tieghek għandu jkompli jimmonitorja l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tieghek ta' spiss matul il-kura tieghek b'Kuvan, **biex jaċċerta ruħu li l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tieghek ma jkunux għoljin iżżejjed jew baxxi żżejjed.**

Mediċini ohra u Kuvan

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina ohra. B'mod partikulari għandek tavża lit-tabib tieghek jekk qed tuża:

- levodopa (użat fil-kura tal-Marda ta' Parkinson)
- mediċini għall-kura tal-kanċer (eż. methotrexate),
- mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali (eż. trimethoprim)
- mediċini li jikkawżaw dilatazzjoni tal-vini/arterji tad-demmm (bħal glyceryl trinitrate (GTN), isosorbide dinitrate (ISDN), sodium nitroprusside (SNP), molsidomin, minoxidil).

Tqala u treddigh

Jekk int tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tieghek qabel tiehu din il-mediċina.

Jekk int tqila, it-tabib jgħidlek kif tikkontrolla l-livelli ta' phenylalanine adegwatament. Jekk dawn ma jiġux ikkontrollati strettament qabel jew meta toħroġ tqila, dan jista' jkun ta' periklu għalik u għat-tarbija tieghek. It-tabib tieghek se jimmonitorja l-ammont ta' phenylalanine fid-dieta, qabel u matul it-tqala.

Jekk dieta stretta ma tnaqqasx b'mod adegwat l-ammont ta' phenylalanine fid-demmm tieghek, it-tabib tieghek se jikkunsidra jekk għandekx tiehu din il-mediċina.

M'għandekx tiehu din il-mediċina jekk qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux mistenni li Kuvan jaffettwa s-sewqan u t-thaddim ta' magni.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Kuvan

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Kuvan

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib tieghek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ għal PKU

Fil-bidu, id-doża ta' Kuvan irrakkomandata f'pazjenti li jsofru bil-PKU hija ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem. Hu Kuvan bħala doża waħda għal ġurnata ma' ikla, sabiex jiżdied l-assorbiment u dan fl-istess hin kuljum, preferibbilment filgħodu. It-tabib tieghek jista' jaġġusta d-doża, normalment bejn 5 u 20 mg/kg piż tal-ġisem darba kuljum, skond il-kundizzjoni tieghek.

Dożaġġ għal defiċjenza BH4

Fil-bidu, id-doża ta' Kuvan irrakkomandata f'pazjenti li jsofru bid-defiċjenza BH4 hija minn 2 sa 5 mg/kg piż tal-ġisem. Hu Kuvan ma' ikla sabiex jiżdied l-assorbiment. Aqsam id-doża totali ta' kuljum f'2 jew 3 doži, meħudin tul il-ġurnata. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek sa 20 mg/kg piż tal-ġisem darba kuljum, skont il-kundizzjoni tiegħek.

It-tabella hawn taht hija eżempju ta' kif wieħed għandu jikkalkula d-doża xierqa

Piż tal-ġisem (kg)	Numru ta' pilloli ta' 100 mg (Doża ta' 10 mg/kg)	Numru ta' pilloli ta' 100 mg (Doża ta' 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Metodu ta' kif għandu jinghata

Għal pazjenti b'PKU, id-doża totali ta' kuljum tittiehed darba kuljum fl-istess hin tal-ġurnata, preferibbilment filgħodu.

Għal pazjenti b'defiċjenza ta' BH4, id-doża totali ta' kuljum tinqasam f'2 jew 3 doži tul il-ġurnata.

L-użu fil-pazjenti kollha

Poġġi n-numru ta' pilloli li għalih inghatajt riċetta f'tazza jew kikkra ilma kif deskritt fid-dettall hawn taht u ħawwad sakemm jinhallu.

Il-pilloli jistgħu jdumu xi ftit minuti biex jinhallu. Biex tholl il-pilloli aktar malajr, tista' tfarrakhom. Frak żgħir jista' jkun viżibbli fis-soluzzjoni u ma jnaqqasx l-effikaċja tal-mediċina. Ixrob il-preparazzjoni mahlula ta' Kuvan ma' ikla fi żmien 15 sa 20 minuta mill-preparazzjoni tagħha.

Tiblaż il-kapsula tad-dessikant li jkun hemm fil-flixxkun.

Użu f'pazjenti ta' aktar minn 20 kg

Poġġi l-pilloli f'tazza jew kikkra (120 sa 240 ml) ilma u ħawwad sakemm jinhallu.

Użu fi tfal b'piż tal-ġisem sa 20 kg

Id-doża hi bbażata fuq il-piż tal-ġisem. Din se tinbidel hekk kif it-tifel/tifla tiegħek jikbru. It-tabib tiegħek se jgħidlek:

- in-numru ta' pilloli Kuvan meħtieġa għal doża waħda
- l-ammont ta' ilma meħtieġ biex thallat doża waħda ta' Kuvan
- l-ammont ta' soluzzjoni li se jkollok bżonn tagħti lit-tifel/tifal tiegħek għad-doża tagħhom li għaliha ngħataw riċetta

It-tifel/tifla tiegħek għandhom jixorbu is-soluzzjoni ma' ikla.

Agħti lit-tifel/tifal tiegħek l-ammont ta' soluzzjoni li għalih ingħataw riċetta fi żmien 15 sa 20 minuta wara li thollu. Jekk ma tkunx tista' tagħti d-doża tat-tifel/tifla tiegħek fi żmien 15 sa 20 minuta wara li tholl il-pilloli, se jkollok bżonn tipprepara soluzzjoni ġdida, għax is-soluzzjoni mhux użata m'għandhiex tintuża wara li jkun għaddew 20 minuta.

Affarijiet meħtieġa biex tipprepara u tagħti d-doża tat-tifel/tifla tiegħek ta' Kuvan

- In-numru ta' pilloli Kuvan meħtieġa għal doża waħda
- Tazza tal-mediċina b'marki tal-gradwazzjoni f'livelli ta' 20, 40, 60 u 80 ml
- Tazza jew kikkra
- Mgħarfa żgħira jew xi haġa oħra nadifa biex thawwad

- Siringa tal-halq (gradwata f' diviżjonijiet ta' 1 ml) (siringa ta' 10 ml għall-ghoti ta' volumi ta' ≤ 10 ml jew siringa ta' 20 ml għall-ghoti ta' volumi ta' > 10 ml)

Staqsi lit-tabib tiegħek għat-tazza tal-medicina biex tholl il-pilloli, u għas-siringa tal-halq ta' 10 ml jew 20 ml jekk ma jkollokx dawn l-affarijiet.

Kif għandek tipprepara u tiehu d-doża tiegħek:

- Poġġi n-numru ta' pilloli li għalihom ingħatat riċetta fit-tazza tal-medicina. Ferra' l-ammont ta' ilma fit-tazza tal-medicina, kif qallek it-tabib tiegħek (eż., it-tabib tiegħek qallek biex tuża 20 ml biex tholl pillola waħda ta' Kuvan). Iċċekkja biex tiżgura li l-ammont ta' linji ta' likwidu ikun bi dritt mal-ammont li jgħidlek it-tabib tiegħek. Hawwad b'kuċċarina żgħira jew xi haġa oħra nadifa sakemm il-pilloli jinhallu.
- Jekk it-tabib tiegħek ikun qallek biex tagħti biss porzjon tas-soluzzjoni, ipponta t-tarf tas-siringa tal-halq għot-tazza tal-medicina. Igħbed lura l-plaġer bil-mod biex tiġbed l-ammont kif qallek it-tabib tiegħek.
- Ittrasferixxi s-soluzzjoni billi timbotta bil-mod fuq il-plaġer sakemm is-soluzzjoni kollha fis-siringa tal-halq tkun għet ittrasferita għot-tazza jew kikkra għall-ghoti (eż., jekk it-tabib tiegħek qallek biex tholl żewġ pilloli Kuvan f' 40 ml ta' ilma u tagħti 30 ml lit-tifel/tifla tiegħek, se jkollok tuża s-siringa tal-halq ta' 20 ml darbtejn biex tiġbed 30 ml (eż., 20 ml + 10 ml) tas-soluzzjoni u tittrasferiha għot-tazza jew kikkra għall-ghoti). Uża siringa tal-halq ta' 10 ml għall-ghoti ta' volumi ta' ≤ 10 ml jew siringa tal-halq ta' 20 ml għall-ghoti ta' volumi ta' > 10 ml.
- Jekk it-tarbija tiegħek tkun żgħira wisq biex tixrob minn tazza jew kikkra, inti tista' tagħti s-soluzzjoni permezz tas-siringa tal-halq. Igħbed il-volum li għalih ingħatajt riċetta mis-soluzzjoni ppreparata fit-tazza tal-medicina u poġġi t-tarf tas-siringa tal-halq f'halq it-tarbija tiegħek. Ipponta t-tarf tas-siringa tal-halq lejha waħda miż-żewġ haġdejn. Imbotta bil-mod fuq il-plaġer, ammont żgħir kull darba, sakemm tingħata s-soluzzjoni kollha fis-siringa tal-halq.
- Armi kwalunkwe soluzzjoni li jifdal. Nehhi l-plaġer mill-bettija tas-siringa tal-halq. Aħsel iż-żewġ partijiet tas-siringa tal-halq u t-tazza tal-medicina b' ilma sħun u hallihom jinxfu fl-arja. Meta s-siringa tal-halq tinxef, poġġi l-plaġer lura għal-bettija. Aħżen is-siringa tal-halq u t-tazza tal-medicina għall-użu li jmiss.

Jekk tiehu Kuvan aktar milli suppost

Jekk tiehu Kuvan aktar milli suppost, int tista' thoss effetti mhux mixtieqa li jistgħu jinkludu uġiġħ ta' ras u sturdament. Immedjatament kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tiehu aktar Kuvan milli suppost.

Jekk tinsa tiehu Kuvan

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu.

Jekk tieqaf tiehu Kuvan

Peress li l-livelli ta' phenylalanine fid-demmi tiegħek jistgħu jiżiedu, tieqafx tiehu Kuvan qabel ma tiddiskuti mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ftit każijiet ta' reazzjonijiet allergiċi (bħal raxx tal-ġilda u reazzjonijiet serji) ġew irrappurtati. Il-frekwenza tagħhom mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

Jekk ikollok żoni ħomor, bil-ħakk u mtella' 'l fuq (horriqija), imnieher inixxi, polz mgħaġġel jew mhux regolari, ilsienek u l-gerżuma jintefhu, għatis, tharhir, diffikultà serja biex tiehu n-nifs jew sturdament, jista' jkun qed ikollok reazzjoni allergika serja għall-medicina. Jekk tinnota dawn is-sinjali, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iżjed minn persuna 1 minn kull 10)
Ugħigh ta' ras u flissjoni.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 minn kull 10)
Hruq fil-ġriżmejn, kongestjoni jew mnierher imblukkat, sogħla, dijarea, rimettar, ugħigh fl-istonku, livelli baxxi ħafna ta' phenylalanine kif jirriżulta mit-testijiet tad-demm, indigestjoni u thossok ma tiflaħx (dardir) (ara sezzjoni 2: "Twissijiet u prekawżjonijiet").

Effetti sekondarji mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)
Gastrite (infjammazzjoni tal-kisi tal-istonku), esofaġite (infjammazzjoni tal-kisi tal-ġriżmejn).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Kuvan

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u l-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità'.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Kuvan

- Is-sustanza attiva hi sapropterin dihydrochloride. Kull pillola fiha 100 mg ta' sapropterin dihydrochloride (ekwivalenti għal 77 mg ta' sapropterin).
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421), calcium hydrogen phosphate anhydrous, cospovidone tip A, ascorbic acid (E300), sodium stearyl fumarate, u riboflavin (E101).

Kif jidher Kuvan u l-kontenut tal-pakkett

Kuvan 100 mg pilloli li jinhallu huma ta' kulur li jvarja minn abjad jagħti kemmzejn fl-isfar ċar u bin-numru '177' immarkat fuq naħa waħda.

Hu disponibbli fi fliexken ta' 30, 120 jew 240 pilloli jinhallu, protetti b'għatu li ma jinfetaħx mit-tfal. Kull flixkun fih tubu tal-plastiku żgħir b'desikkant (gel siliciku).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
L-Irlanda

Manifattur

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
L-Irlanda

Excella GmbH & Co. KG
Nürnberger Strasse 12
Feucht 90537
il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>. Hemm ukoll holqa għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Kuvan 100 mg trab għal soluzzjoni orali Sapropterin dihydrochloride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Kuvan u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Kuvan
3. Kif għandek tiehu Kuvan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Kuvan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Kuvan u għalxiex jintuza

Kuvan fih is-sustanza attiva sapropterin li hija kopja sintetika ta' sustanza prodotta mill-ġisem magħrufa bħala tetrahydrobiopterin (BH4). Il-ġisem għandu bżonn il-BH4 sabiex jiġi uzat amino aċidu imsejjaħ phenylalanine sabiex jinbena amino aċidu ieħor jismu tyrosine.

Kuvan huwa uzat biex jikkura l-hyperphenylalaninaemia (HPA) jew phenylketonuria (PKU) f'pazjenti ta' kull età. HPA u PKU jirriżultaw minn livelli għolja mhux normali ta' phenylalanine fid-demm li jistgħu jkunu ta' ħsara. Kuvan inaqqas dawn il-livelli f'xi pazjenti li jirreaġixxu għal BH4 u jista' jgħin biex jiżdied l-ammont ta' phenylalanine li jista' jkun hemm fid-dieta.

Din il-medicina hija uzata wkoll għall-kura ta' marda ereditarja imsejjaħ defiċjenza ta' BH4 f'pazjenti ta' kull età, fejn il-ġisem ma' jipproduċix biżżejjed BH4. Minhabba livelli baxxi ħafna ta' BH4, il-phenylalanine ma' jkunx immetabolizzat sew u l-livelli tiegħu jogħlew, li jgħibu effetti ħżiena. Bir-rimpjazzament tal-BH4 li l-ġisem ma' jistax jipproduċi, Kuvan inaqqas il-ħsara li jagħmel il-ħafna phenylalanine fid-demm u jżid it-tolleranza fid-dieta għal phenylalanine.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Kuvan

Tihux Kuvan

- jekk inti allergiku għal sapropterin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Kuvan, b'mod partikulari:

- jekk għandek 65 jew aktar
- jekk għandek problemi fil-kliewi jew fil-fwied
- jekk int marid. Wiehed għandu jkellem lit-tabib jekk ikun ma jiflaħx minhabba li l-livelli ta' phenylalanine fid-demm jistgħu jogħlew
- jekk għandek predisposizzjoni għall-aċċessjonijiet

Meta tkun ikkurat b'Kuvan, it-tabib tieghek jagħmillek eżami tad-demmm sabiex jivverifika kemm fih phenylalanine u tyrosine u jista' jiddeċiedi li jaġġusta d-doża ta' Kuvan jew id-dieta tieghek jekk ikun hemm bżonn.

Għandek tkompli l-kura bid-dieta kif irrakkomandalek it-tabib tieghek. Tbidilx id-dieta minghajr ma tgħid lit-tabib. Anki jekk tiehu Kuvan, jekk il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tieghek ma jkunux ikkontrollati tajjeb, tista' tiżviluppa problemi newroloġiċi severi. It-tabib tieghek għandu jkompli jimmonitorja l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tieghek ta' spiss matul il-kura tieghek b'Kuvan, **biex jaċċerta ruħu li l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tieghek ma jkunux għoljin iżżejjed jew baxxi żżejjed.**

Mediċini oħra u Kuvan

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra. B'mod partikulari għandek tavża lit-tabib tieghek jekk qed tuża:

- levodopa (użat fil-kura tal-Marda ta' Parkinson)
- mediċini għall-kura tal-kanċer (eż. methotrexate),
- mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali (eż. trimethoprim)
- mediċini li jikkawżaw dilatazzjoni tal-vini/arterji tad-demmm (bħal glyceryl trinitrate (GTN), isosorbide dinitrate (ISDN), sodium nitroprusside (SNP), molsidomin, minoxidil).

Tqala u treddigh

Jekk int tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tieghek qabel tiehu din il-mediċina.

Jekk int tqila, it-tabib jgħidlek kif tikkontrolla l-livelli ta' phenylalanine adegwatament. Jekk dawn ma jiġux ikkontrollati strettament qabel jew meta toħroġ tqila, dan jista' jkun ta' periklu għalik u għat-tarbija tieghek. It-tabib tieghek se jimmonitorja l-ammont ta' phenylalanine fid-dieta, qabel u matul it-tqala.

Jekk dieta stretta ma tnaqqasx b'mod adegwat l-ammont ta' phenylalanine fid-demmm tieghek, it-tabib tieghek se jikkunsidra jekk għandekx tiehu din il-mediċina.

M'għandekx tiehu din il-mediċina jekk qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux mistenni li Kuvan jaffettwa s-sewqan u t-thaddim ta' magni.

Kuvan fih potassium citrate (E332)

Din il-mediċina fiha 0.3 mmol (12.6 mg) ta' potassium f'kull qartas. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn naqqis fil-funzjoni tal-kliewi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta.

3. Kif għandek tiehu Kuvan

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib tieghek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ għal PKU

Fil-bidu, id-doża ta' Kuvan irrakkomandata f'pazjenti li jsofru bil-PKU hija ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem. Hu Kuvan bħala doża waħda għal ġurnata ma' ikla, sabiex jiżdied l-assorbiment u dan fl-istess ħin kuljum, preferibbilment filgħodu. It-tabib tieghek jista' jaġġusta d-doża, normalment bejn 5 u 20 mg/kg/ piż tal-ġisem darba kuljum, skond il-kundizzjoni tieghek.

Dożaġġ għal defiċjenza BH4

Fil-bidu, id-doża ta' Kuvan irrakkomandata f'pazjenti li jsofru bid-defiċjenza BH4 hija minn 2 sa 5 mg/kg piż tal-ġisem. Hu Kuvan ma' ikla sabiex jiżdied l-assorbiment. Aqsam id-doża totali ta' kuljum f'2 jew 3 doži, meħudin tul il-ġurnata. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek sa 20 mg/kg piż tal-ġisem darba kuljum, skont il-kundizzjoni tiegħek.

It-tabella hawn taht hija eżempju ta' kif wiehed għandu jikkalkula d-doża xierqa

Piż tal-ġisem (kg)	Numru ta' qratas 100 mg (Doża ta' 10 mg/kg)	Numru ta' qratas 100 mg (Doża ta' 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal pazjenti b'PKU, id-doża totali ta' kuljum tittieħed darba kuljum fl-istess hin tal-ġurnata, preferibbilment filgħodu.

Għal pazjenti b'defiċjenza ta' BH4, id-doża totali ta' kuljum tinqasam f'2 jew 3 doži tul il-ġurnata.

L-użu f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 20 kg

Kun żgur li taf liema doża ta' Kuvan trab ġiet preskritta mit-tabib tiegħek. Għal doži aktar għoljin, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi Kuvan 500 mg trab għal soluzzjoni orali. Kun żgur li tkun taf jekk għandekx tuża Kuvan 100 mg trab għal soluzzjoni orali, jew iż-żewġ mediċini sabiex tipprepara d-doża tiegħek. Iftaħ il-qartas/qratas biss qabel tkun ser tużahom.

Kif tipprepara l-qartas/qratas

- Iftaħ il-qartas/qratas ta' Kuvan trab għal soluzzjoni orali billi tilwi u tqatta', jew taqta' tul il-linja miksura fir-rokna ta' fuq tal-lemin tal-qartas.
- Żvojta l-kontenut tal-qartas/qratas f' 120 ml sa 240 ml ta' ilma. Wara li tholl Kuvan trab fl-ilma, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur sa safranija fid-dehra.

Kif tieħu l-mediċina

- Ixrob is-soluzzjoni fi żmien 30 minuta.

Użu fi tfal b'piż tal-ġisem sa 20 kg

Uża biss il-qratas ta' 100 mg sabiex tipprepara Kuvan għal tfal b'piż tal-ġisem sa 20 kg.

Id-doża hi bbażata fuq il-piż tal-ġisem. Din se tinbidel hekk kif it-tifel/tifla tiegħek jikbru. It-tabib tiegħek se jgħidlek:

- in-numru ta' qratas ta' Kuvan 100 mg meħtieġa għal doża waħda
- l-ammont ta' ilma meħtieġ biex thallat doża waħda ta' Kuvan
- l-ammont ta' soluzzjoni li se jkollok bżonn tagħti lit-tifel/tifal tiegħek għad-doża tagħhom li għaliha ngħataw riċetta

It-tifel/tifla tiegħek għandhom jixorbu is-soluzzjoni ma' ikla.

Agħti lit-tifel/tifal tiegħek l-ammont ta' soluzzjoni li għalih ingħataw riċetta fi żmien 30 minuta wara li thollu. Jekk ma tkunx tista' tagħti d-doża tat-tifel/tifla tiegħek fi żmien 30 minuta wara li tholl it-trab, se jkollok bżonn tipprepara soluzzjoni ġdida, għax is-soluzzjoni mhux użata m'għandhiex tintuża wara li jkunu għaddew 30 minuta.

Affarijiet meħtieġa biex tipprepara u tagħti d-doża tat-tifel/tifla tiegħek ta' Kuvan

- In-numru ta' qratas ta' Kuvan 100 mg meħtieġa għal doża waħda
- Tazza tal-medicina b'marki tal-gradwazzjoni f'livelli ta' 20, 40, 60 u 80 ml
- Tazza jew kikkra
- Mgħarfa żgħira jew xi haġa oħra nadifa biex thawwad
- Siringa tal-ħalq (gradwata f'divizjonijiet ta' 1 ml) (siringa ta' 10 ml għall-ġhoti ta' volumi ta' ≤10 ml jew siringa ta' 20 ml għall-ġhoti ta' volumi ta' >10 ml)

Staqsijiet lit-tabib tiegħek għat-tazza tal-medicina biex tholl it-trab u għas-siringa tal-ħalq ta' 10 ml jew 20 ml jekk ma jkollokx dawn l-affarijiet.

Kif għandek tipprepara u tiehu d-doża tiegħek:

- Poġġi n-numru ta' qratas ta' Kuvan 100 mg li għalihom ingħatat riċetta fit-tazza tal-medicina. Ferra' l-ammont ta' ilma fit-tazza, kif qallek it-tabib tiegħek (eż., it-tabib tiegħek qallek biex tuża 20 ml biex tholl qartas wieħed ta' Kuvan). Iċċekkja biex tiżgura li l-ammont ta' linji ta' likwidu ikun bi dritt mal-ammont li jgħidlek it-tabib tiegħek. Hawwad b'kuċċarina żgħira jew xi haġa oħra nadifa sakemm it-trab jinħall. Wara li tholl it-trab fl-ilma, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur sa safra.
- Jekk it-tabib tiegħek ikun qallek biex tagħti biss porzjon tas-soluzzjoni, ipponta t-tarf tas-siringa tal-ħalq għat-tazza tal-medicina. Igħbed lura l-plaġer bil-mod biex tiġbed l-ammont kif qallek it-tabib tiegħek.
- Ittrasferixxi s-soluzzjoni billi timbotta bil-mod fuq il-plaġer sakemm is-soluzzjoni kollha fis-siringa tal-ħalq tkun għet ittrasferita għat-tazza jew kikkra għall-ġhoti (eż., jekk it-tabib tiegħek qallek biex tholl żewġ qratas Kuvan 100 mg f'40 ml ta' ilma u tagħti 30 ml lit-tifel/tifla tiegħek, se jkollok tuża s-siringa tal-ħalq ta' 20 ml darbtejn biex tiġbed 30 ml (eż., 20 ml + 10 ml) tas-soluzzjoni ta' Kuvan u ittrasferiha għat-tazza jew kikkra għall-ġhoti). Uża siringa tal-ħalq ta' 10 ml għall-ġhoti ta' volumi ta' ≤10 ml jew siringa tal-ħalq ta' 20 ml għall-ġhoti ta' volumi ta' >10 ml.
- Jekk it-tarbija tiegħek tkun żgħira wisq biex tixrob minn tazza jew kikkra, inti tista' tagħti s-soluzzjoni permezz tas-siringa tal-ħalq. Igħbed il-volum li għalih ingħatajt riċetta mis-soluzzjoni ppreparata fit-tazza tal-medicina u poġġi t-tarf tas-siringa tal-ħalq f'ħalq it-tarbija tiegħek. Ipponta t-tarf tas-siringa tal-ħalq lejha waħda miż-żewġ haġdejn. Imbotta bil-mod fuq il-plaġer, ammont żgħir kull darba, sakemm tingħata s-soluzzjoni kollha fis-siringa tal-ħalq.
- Armi kwalunkwe soluzzjoni li jifdal. Nehhi l-plaġer mill-bettija tas-siringa tal-ħalq. Aħsel iż-żewġ partijiet tas-siringa tal-ħalq u t-tazza tal-medicina b'ilmu sħun u hallihom jinxfu fl-arja. Meta s-siringa tal-ħalq tinxef, poġġi l-plaġer lura għal-bettija. Aħżen is-siringa tal-ħalq u t-tazza tal-medicina għall-użu li jmiss.

Jekk tiehu Kuvan aktar milli suppost

Jekk tiehu Kuvan aktar milli suppost, inti tista' thoss effetti mhux mixtieqa li jistgħu jinkludu uġiġħ ta' ras u sturdament. Immedjatament kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tiehu aktar Kuvan milli suppost.

Jekk tinsa tiehu Kuvan

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Hu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu.

Jekk tieqaf tiehu Kuvan

Peress li l-livelli ta' phenylalanine fid-demem tiegħek jistgħu jiżiedu, tieqafx tiehu Kuvan qabel ma tiddiskuti mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsijiet lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ftit każijiet ta' reazzjonijiet allergiċi (bhal raxx tal-ġilda u reazzjonijiet serji) ġew irrappurtati. Il-frekwenza tagħhom mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

Jekk ikollok żoni ħomor, bil-ħakk u mtella' 'l fuq (ħorriqija), imnieher inixxi, polz mgħaġġel jew mhux regolari, ilsienek u l-gerżuma jintefhu, għatis, tharhir, diffikultà serja biex tiehu n-nifs jew sturdament, jista' jkun qed ikollok reazzjoni allergika serja għall-medicina. Jekk tinnota dawn is-sinjali, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iżjed minn persuna 1 minn kull 10)
Ugħigh ta' ras u flissjoni.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 minn kull 10)
Ħruq fil-ġriżmejn, kongestjoni jew mniefer imblukkat, sogħla, dijarea, rimettar, ugħigh fl-istonku, livelli baxxi ħafna ta' phenylalanine kif jirriżulta mit-testijiet tad-demem, indigestjoni u thossok ma tiflaħx (dardir) (ara sezzjoni 2: "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Effetti sekondarji mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)
Gastrite (infjammazzjoni tal-kisi tal-istonku), esofaġite (infjammazzjoni tal-kisi tal-ġriżmejn).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Kuvan

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-qartas u l-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Kuvan

- Is-sustanza attiva hi sapropterin dihydrochloride. Kull qartas fih 100 mg ta' sapropterin dihydrochloride (ekwivalenti għal 77 mg ta' sapropterin).
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421), potassium citrate (E332), sucralose (E955), ascorbic acid (E300).

Kif jidher Kuvan u l-kontenut tal-pakkett

It-trab għas-soluzzjoni orali huwa ta' kulur ċar li jvarja minn abjad b'xejta ta' griż u isfar sa isfar ċar. It-trab huwa mimli fi qratas ta' unità ta' doża li fihom 100 mg ta' sapropterin dihydrochloride.

Kull kartuna fiha 30 qartas.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll holqa għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Kuvan 500 mg trab għal soluzzjoni orali

Sapropterin dihydrochloride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Kuvan u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Kuvan
3. Kif għandek tiehu Kuvan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Kuvan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Kuvan u għalxiex jintuza

Kuvan fih is-sustanza attiva sapropterin li hija kopja sintetika ta' sustanza prodotta mill-ġisem magħrufa bħala tetrahydrobiopterin (BH4). Il-ġisem għandu bżonn il-BH4 sabiex jiġi użat amino aċidu msejjaħ phenylalanine sabiex jinbena amino aċidu ieħor jismu tyrosine.

Kuvan huwa użat biex jikkura l-hyperphenylalaninaemia (HPA) jew phenylketonuria (PKU) f'pazjenti ta' kull età. HPA u PKU jirriżultaw minn livelli għolja mhux normali ta' phenylalanine fid-demm li jistgħu jkunu ta' ħsara. Kuvan inaqqas dawn il-livelli f'xi pazjenti li jirreaġixxu għal BH4 u jista' jgħin biex jiżdied l-ammont ta' phenylalanine li jista' jkun hemm fid-dieta.

Din il-medicina hija użata wkoll għall-kura ta' marda ereditarja msejjaħ defiċjenza ta' BH4 f'pazjenti ta' kull età, fejn il-ġisem ma' jipproduċix biżżejjed BH4. Minhabba livelli baxxi ħafna ta' BH4, il-phenylalanine ma jkunx immetabolizzat sew u l-livelli tiegħu jogħlew, li jgħibu effetti ħżiena. Bir-rimpjazzament tal-BH4 li l-ġisem ma' jistax jipproduċi, Kuvan inaqqas il-ħsara li jagħmel il-ħafna phenylalanine fid-demm u jżid it-tolleranza fid-dieta għal phenylalanine.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Kuvan

Tihux Kuvan

- jekk inti allergiku għal sapropterin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Kuvan, b'mod partikulari:

- jekk għandek 65 jew aktar
- jekk għandek problemi fil-kliewi jew fil-fwied
- jekk int marid. Wiehed għandu jkellem lit-tabib jekk ikun ma jiflaħx minhabba li l-livelli ta' phenylalanine fid-demm jistgħu jogħlew
- jekk għandek predisposizzjoni għall-aċċessjonijiet

Meta tkun ikkurat b'Kuvan, it-tabib tieghek jagħmillek eżami tad-demmm sabiex jivverifika kemm fih phenylalanine u tyrosine u jista' jiddeċiedi li jaġġusta d-doża ta' Kuvan jew id-dieta tieghek jekk ikun hemm bżonn.

Għandek tkompli l-kura bid-dieta kif irrakkomandalek it-tabib tieghek. Tbidilx id-dieta mingħajr ma tgħid lit-tabib. Anki jekk tiehu Kuvan, jekk il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tieghek ma jkunux ikkontrollati tajjeb, tista' tiżviluppa problemi newroloġiċi severi. It-tabib tieghek għandu jkompli jimmonitorja l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tieghek ta' spiss matul il-kura tieghek b'Kuvan, **biex jaċċerta ruħu li l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tieghek ma jkunux għoljin iżżejjed jew baxxi żżejjed.**

Mediċini oħra u Kuvan

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra. B'mod partikulari għandek tavża lit-tabib tieghek jekk qed tuża:

- levodopa (użat fil-kura tal-Marda ta' Parkinson)
- mediċini għall-kura tal-kanċer (eż. methotrexate),
- mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali (eż. trimethoprim)
- mediċini li jikkawżaw dilatazzjoni tal-vini/arterji tad-demmm (bħal glyceryl trinitrate (GTN), isosorbide dinitrate (ISDN), sodium nitroprusside (SNP), molsidomin, minoxidil).

Tqala u treddigh

Jekk int tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tieghek qabel tiehu din il-mediċina.

Jekk int tqila, it-tabib jgħidlek kif tikkontrolla l-livelli ta' phenylalanine adegwatament. Jekk dawn ma jiġux ikkontrollati strettament qabel jew meta toħroġ tqila, dan jista' jkun ta' periklu għalik u għat-tarbija tieghek. It-tabib tieghek se jimmonitorja l-ammont ta' phenylalanine fid-dieta, qabel u matul it-tqala.

Jekk dieta stretta ma tnaqqasx b'mod adegwat l-ammont ta' phenylalanine fid-demmm tieghek, it-tabib tieghek se jikkunsidra jekk għandekx tiehu din il-mediċina.

M'għandekx tiehu din il-mediċina jekk qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux mistenni li Kuvan jaffettwa s-sewqan u t-thaddim ta' magni.

Kuvan fih potassium citrate (E332)

Din il-mediċina fiha 1.6 mmol (62.7 mg) ta' potassium f'kull qartas. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta.

3. Kif għandek tiehu Kuvan

Kuvan 500 mg huwa għall-użu biss f'pazjenti li għandhom piż tal-ġisem oġġla minn 25 kg.

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib tieghek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ għal PKU

Fil-bidu, id-doża ta' Kuvan irrakkomandata f'pazjenti li jsofru bil-PKU hija ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem. Hu Kuvan bħala doża waħda għal ġurnata ma' ikla, sabiex jiżdied l-assorbiment u dan fl-istess hin kuljum, preferibbilment filgħodu. It-tabib tieghek jista' jaġġusta d-doża, normalment bejn 5 u 20 mg/kg/ piż tal-ġisem darba kuljum, skond il-kundizzjoni tieghek.

Dożaġġ għal defiċjenza BH4

Fil-bidu, id-doża ta' Kuvan irrakkomandata f'pazjenti li jsofru bid-defiċjenza BH4 hija minn 2 sa 5 mg/kg piż tal-ġisem. Hu Kuvan ma' ikla sabiex jiżdied l-assorbiment. Aqşam id-doża totali ta' kuljum f'2 jew 3 doži, meħudin tul il-ġurnata. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek sa 20 mg/kg piż tal-ġisem darba kuljum, skont il-kundizzjoni tiegħek.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal pazjenti b'PKU, id-doża totali ta' kuljum tittieħed darba kuljum fl-istess ħin tal-ġurnata, preferibbilment filgħodu.

Għal pazjenti b'defiċjenza ta' BH4, id-doża totali ta' kuljum tinqasam f'2 jew 3 doži tul il-ġurnata.

Kun żgur li taf liema doża ta' Kuvan trab ġiet preskritta mit-tabib tiegħek. Għad-doża eżatta t-tabib tiegħek jista' jippreskrivi Kuvan 100 mg trab għal soluzzjoni orali. Kun ċert jekk għandekx tuża Kuvan 500 mg trab għal soluzzjoni orali wahdu jew iż-żewġ mediċini flimkien sabiex tipprepara d-doża tiegħek. Iftaħ il-qartas/qratas biss qabel tkun ser tużahom.

Kif tipprepara l-qartas/qratas

- Iftaħ il-qartas/qratas ta' Kuvan trab għal soluzzjoni orali billi tilwi u tqatta', jew taqta' tul il-linja miksura fir-rokna ta' fuq tal-lemin tal-qartas.
- Żvojta l-kontenut tal-qartas/qratas f' 120 ml sa 240 ml ta' ilma. Wara li tħoll it-trab fl-ilma, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur sa safranija fid-dehra.

Kif tieħu l-mediċina

- Ixrob is-soluzzjoni fi żmien 30 minuta.

Jekk tieħu Kuvan aktar milli suppost

Jekk tieħu Kuvan aktar milli suppost, int tista' tħoss effetti mhux mixtieqa li jistgħu jinkludu wġiġh ta' ras u sturdament. Immedjatament kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tieħu aktar Kuvan milli suppost.

Jekk tinsa tieħu Kuvan

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Hu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu.

Jekk tieqaf tieħu Kuvan

Peress li l-livelli ta' phenylalanine fid-demm tiegħek jistgħu jiżdiedu, tieqafx tieħu Kuvan qabel ma tiddiskuti mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ftit każijiet ta' reazzjonijiet allergiċi (bħal raxx tal-ġilda u reazzjonijiet serji) ġew irrappurtati. Il-frekwenza tagħhom mhijiex magħrufa (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

Jekk ikollok żoni ħomor, bil-ħakk u mtella' 'l fuq (horriqija), imnieher inixxi, polz mgħaġġel jew mhux regolari, ilsienek u l-gerżuma jintefhu, għatis, tharhir, diffikultà serja biex tieħu n-nifs jew sturdament, jista' jkun qed ikollok reazzjoni allergika serja għall-mediċina. Jekk tinnota dawn is-sinjali, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iżjed minn persuna 1 minn kull 10)

Uġiġh ta' ras u flissjoni.

Effetti sekundarji komuni (jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 minn kull 10)
Hruq fil-grizmejn, kongestjoni jew imnieher imblukkat, sogħla, dijarea, rimettar, uġiġh fl-istonku, livelli baxxi ħafna ta' phenylalanine kif jirriżulta mit-testijiet tad-demem, indigestjoni u tħossok ma tiflaħx (dardir) (ara sezzjoni 2: "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Effetti sekundarji mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)
Gastrite (infjammazzjoni tal-kisi tal-istonku), esofagite (infjammazzjoni tal-kisi tal-grizmejn).

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Kuvan

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-qartas u l-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen f'temperatura ta' inqas minn 25°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Kuvan

- Is-sustanza attiva hi sapropterin dihydrochloride. Kull qartas fih 500 mg ta' sapropterin dihydrochloride (ekwivalenti għal 384 mg ta' sapropterin).
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421), potassium citrate (E332), sucralose (E955), ascorbic acid (E300).

Kif jidher Kuvan u l-kontenut tal-pakkett

It-trab għas-soluzzjoni orali huwa ta' kulur ċar li jvarja minn abjad b'xeħta ta' griż u isfar sa isfar ċar. It-trab huwa mimli fi qratas ta' unità ta' doża li fihom 500 mg ta' sapropterin dihydrochloride.

Kull kartuna fiha 30 qartas.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'XX/SSSS.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll holqa għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.