

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Kuvan 100 mg lösliga tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje löslig tablett innehåller 100 mg sapropterindihydroklorid (motsvarande 77 mg sapropterin).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Löslig tablett

Benvit till ljusgul löslig tablett med ”177” präglat på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kuvan är indicerat för behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos vuxna och barn i alla åldrar med fenylketonuri (PKU), som har visat sig svara på sådan behandling (se avsnitt 4.2).

Kuvan är också indicerat för behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos vuxna och barn i alla åldrar med tetrahydrobiopterinbrist (BH4-brist), som har visat sig svara på sådan behandling (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Kuvan måste initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av PKU och BH4-brist.

Aktiv regim avseende fenylalanin i kosten och totalt proteinintag krävs medan behandling med detta läkemedel pågår, för att säkerställa adekvat kontroll av fenylalaninnivåerna i blodet och näringsbalansen.

Då hyperfenylalaninemi, beroende på antingen PKU eller BH4-brist, är ett kroniskt tillstånd är Kuvan avsett för långtidsanvändning, så snart det är visat att patienten svarar på behandlingen (se avsnitt 5.1).

Dosering

PKU

Startdos av Kuvan för vuxna och barn med PKU är 10 mg/kg kroppsvikt en gång per dag. Dosen justeras, vanligtvis till mellan 5 och 20 mg/kg/dag, för att uppnå och bibehålla adekvata fenylalaninnivåer i blodet fastställda av läkaren.

BH4-brist

Startdos av Kuvan för vuxna och barn med BH4-brist är 2 till 5 mg/kg kroppsvikt totalt per dag. Dosen kan justeras upp till totalt 20 mg/kg/dag.

Kuvan tillhandahålls i form av 100 mg-tabletter. Den beräknade dygnsdosen baserad på kroppsvikt skall avrundas till närmaste 100-tal. Exempelvis skall en beräknad dos på 401 till 450 mg avrundas nedåt till 400 mg, vilket motsvarar 4 tabletter. En beräknad dos på 451 till 499 mg skall avrundas uppåt till 500 mg, vilket motsvarar 5 tabletter.

Dosjustering

Behandling med sapropterin kan minska fenylalaninnivåerna i blodet under önskad behandlingsnivå. Justering av dosen Kuvan eller förändring av fenylalaninintaget via kosten kan krävas för att uppnå och bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet inom det önskade terapeutiska intervallet.

Nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet ska kontrolleras, i synnerhet hos barn, en till två veckor efter varje dosjustering, och därefter följas med täta kontroller, under behandlande läkares ledning.

Om otillräcklig kontroll av fenylalaninnivåerna i blodet observeras under behandling med Kuvan ska patientens följsamhet till ordinerad behandling och diet granskas innan dosjustering av sapropterin övervägs.

Utsättning av Kuvan-behandling ska endast göras under överinseende av läkare. Tätare kontroller kan krävas, då fenylalaninnivåerna i blodet kan stiga. Koständringar kan behövas för att bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet inom det önskade terapeutiska intervallet.

Fastställande av behandlingssvar

Det är av största vikt att behandling sätts in så tidigt som möjligt för att undvika uppkomst av irreversibla kliniska manifestationer av neurologiska störningar hos barn och kognitiva nedsättningar och psykiatriska störningar hos vuxna beroende på långvarigt förhöjda halter av fenylalanin i blodet.

Svaret på detta läkemedel fastställs genom en minskning av fenylalanin i blodet. Fenylalaninnivåerna i blodet skall kontrolleras före administrering av Kuvan och efter 1 veckas användning med den rekommenderade startdosen. Om sänkningen av fenylalaninnivåerna i blodet är otillfredsställande kan dosen höjas en gång i veckan, upp till maximalt 20 mg/kg/dag med fortsatt kontroll varje vecka av fenylalaninnivåerna i blodet under en period av en månad. Intaget av fenylalanin i kosten måste behållas på konstant nivå under denna period.

Tillfredsställande behandlingssvar definieras som ≥ 30 procent sänkning av fenylalanin i blodet eller uppnående av de terapeutiska målen för fenylalanin i blodet som satts upp för en enskild patient av behandlande läkare. Patienter som inte uppnår denna nivå av behandlingssvar inom den beskrivna testperioden på en månad skall betraktas som icke-responsiva; dessa patienter skall inte behandlas med Kuvan och administreringen av Kuvan ska avbrytas.

Så snart det är fastställt att patienten svarar på behandling med läkemedlet kan dosen justeras inom dosområdet 5 till 20 mg/kg/dag, i enlighet med behandlingssvaret.

Nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet bör kontrolleras en eller två veckor efter varje dosjustering och därefter följs med täta kontroller under ledning av behandlande läkare. Patienter som behandlas med Kuvan måste fortsätta med fenylalaninbegränsad kost och genomgå regelbunden klinisk bedömning (såsom kontroll av nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet, näringsintag och psykomotorisk utveckling).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Säkerhet och effekt av Kuvan hos patienter över 65 år har inte fastställts. Försiktighet måste iaktas vid förskrivning till äldre patienter.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerhet och effekt av Kuvan hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion har inte fastställts. Försiktighet måste iaktas vid förskrivning till dessa patienter.

Pediatrisk population

Doseringen är densamma för vuxna, barn och ungdomar.

Administreringssätt

Kuvan-tabletterna skall ges i samband med måltid, för att öka upptaget.

För patienter med PKU skall Kuvan ges som daglig engångsdos, och vid samma tid varje dag, helst på morgonen.

För patienter med BH4-brist skall den totala dygnsdosen delas i 2 eller 3 administreringar, fördelade över dagen.

Patienten skall informeras om att kapseln med torkmedel som ligger i burken ej får nedsväljas.

Ordinerat antal tabletter skall läggas i ett glas eller en kopp med vatten och lösas upp under omrörning. Det kan ta några minuter för tabletterna att lösa sig. För att få tabletterna att lösa sig snabbare kan de krossas. Små partiklar kan synas i lösningen, men de påverkar inte läkemedlets effekt. Lösningen skall drickas inom 15 till 20 minuter.

Patienter med en kroppsvikt över 20 kg

Ordinerat antal tabletter skall läggas i ett glas eller en kopp med 120 till 240 ml vatten och lösas upp under omrörning.

Barn med en kroppsvikt upp till 20 kg

De mätningshjälpmedel som krävs för dosering till barn med en kroppsvikt upp till 20 kg (dvs. bägare med markeringar vid 20, 40, 60 och 80 ml, samt 10 ml och 20 ml spruta för oral användning med graderingar vid varje 1 ml) medföljer inte förpackningen med Kuvan. Dessa hjälpmedel levereras till specialistbarnmottagningen för medfödda ämnesomsättningsrubbningar för att lämnas ut till patienternas vårdgivare.

Beroende på dosen (i mg/kg/dag) ska lämpligt antal tabletter lösas upp i den volym vatten som anges i tabell 1-4, varvid den volym lösning som ska administreras beräknas enligt den totala ordinerade dygnsdosen. Det ordinerade antalet tabletter för en dos om 2, 5, 10 och 20 mg/kg/dag ska läggas i en bägare (som har markeringar vid 20, 40, 60 och 80 ml) med den mängd vatten som anges i tabell 1-4 och röras om tills de är upplösta.

Om bara en del av lösningen ska administreras, ska en spruta för oral användning användas för att dra upp den volym lösning som ska administreras. Lösningen kan sedan överföras till en annan kopp för administrering av läkemedlet. Till små barn kan spruta för oral användning användas. En 10 ml spruta för oral användning ska användas vid administrering av volymer ≤ 10 ml och en 20 ml spruta för oral användning för administrering av volymer > 10 ml.

Tabell 1: Doseringstabell 2 mg/kg per dag för barn som väger upp till 20 kg

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal tabletter som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras (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

*Återspeglar volymen för total daglig dos.

Kassera oanvänd lösning inom 20 minuter efter tabletterna har lösts upp.

Tabell 2: Doseringstabell 5 mg/kg per dag för barn som väger upp till 20 kg

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal tabletter som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras (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

*Återspeglar volymen för total daglig dos.

Kassera oanvänd lösning inom 20 minuter efter tabletterna har lösts upp.

Tabell 3: Doseringstabell 10 mg/kg per dag för barn som väger upp till 20 kg

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal tabletter som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras (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

*Återspeglar volymen för total daglig dos.

Kassera oanvänd lösning inom 20 minuter efter tabletterna har lösts upp.

Tabell 4: Doseringstabell 20 mg/kg per dag för barn som väger upp till 20 kg

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal tabletter som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras (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

*Återspeglar volymen för total daglig dos.

Kassera oanvänd lösning inom 20 minuter efter tabletterna har lösts upp.

Vid rengöring ska kolven tas bort från cylindern på sprutan för oral användning. Båda delarna på sprutan för oral användning och bågaren ska tvättas med varmt vatten och lufttorkas. När sprutan för oral användning är torr ska kolven sättas tillbaka i cylindern. Sprutan för oral användning och bågaren ska förvaras fram till nästa användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Kostintag

Patienter som behandlas med Kuvan måste fortsätta med fenylalaninbegränsad kost och genomgå regelbunden klinisk bedömning (såsom kontroll av nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet, näringsintag och psykomotorisk utveckling).

Låga nivåer av fenylalanin och tyrosin i blodet

Ihållande eller återkommande dysfunktion av metaboliseringsvägen för fenylalanin-tyrosin-dihydroxi-L-fenylalanin (DOPA) kan leda till bristfällig syntes av kroppsprotein och neurotransmittorer. Långvarig exponering för låga nivåer av fenylalanin och tyrosin i blodet under tidiga barnaår har satts i samband med försämrad neurologisk utveckling. Aktiv regim avseende fenylalanin i kosten och totalt proteinintag krävs medan behandling med Kuvan pågår, för att säkerställa adekvat kontroll av nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet och näringsbalansen.

Hälsoproblem

Läkarkontakt rekommenderas vid sjukdom, eftersom fenylalaninnivåerna i blodet kan stiga.

Kramper

Försiktighet ska iakttas när Kuvan ordineras till patienter som får behandling med levodopa. Fall av kramper och förvärrade kramper, ökad retbarhet och irritabilitet har observerats vid samtidig administrering av levodopa och sapropterin hos patienter med BH4-brist (se avsnitt 4.5).

Utsättning av behandling

Rebound-effekt, definierat som en höjning av fenylalaninnivåerna i blodet över de nivåer som rådde före behandling, kan uppträda då behandlingen avslutas.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Även om samtidig administrering av hämmare av dihydrofolatreduktas (t.ex. metotrexat, trimetoprim) inte har studerats, kan sådana läkemedel interferera med BH4-metabolism. Försiktighet rekommenderas när sådana läkemedel används under behandling med Kuvan.

BH4 är en kofaktor för kväveoxidsyntetas. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av Kuvan och alla läkemedel, inklusive lokalt administrerade, som orsakar vasodilation genom påverkan på metabolism eller verkan av kväveoxider (NO). Till dessa läkemedel hör klassiska NO-givare (t.ex. glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin), fosfodiesteras typ 5-hämmare (PDE-5-hämmare) samt minoxidil.

Försiktighet skall iakttagas vid förskrivning av Kuvan till patienter som behandlas med levodopa. Fall av kramper, förvärrade kramper, ökad retbarhet och irritabilitet har observerats vid samtidig administrering av levodopa och sapropterin hos patienter med BH4-brist.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av Kuvan i gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Sjukdomsassocierad maternell och/eller embryofetal riskdata från studien Maternal Phenylketonuria Collaborative Study på ett måttligt antal graviditeter och levande födselar (mellan 300-1 000) hos kvinnor med PKU visade att okontrollerade fenylalaninnivåer över 600 µmol/l är förenade med en mycket hög incidens av neurologiska och kardiella anomalier, tillväxtanomalier och ansiktsdysmorfism.

Fenylalaninnivåerna i blodet hos den blivande modern måste således följas med strikta kontroller före och under graviditet. Om fenylalaninnivåerna hos den blivande modern inte är strikt kontrollerade före och under graviditet kan detta vara skadligt både för modern och fostret. Läkareövervakad begränsning av intaget av fenylalanin i kosten före och under hela graviditeten är förstahandsval vid behandling av denna patientgrupp.

Användning av Kuvan skall övervägas endast om strikt kostregim inte ger tillräcklig sänkning av fenylalaninnivåerna i blodet. Försiktighet måste iakttagas vid förskrivning till gravida kvinnor.

Amning

Det är inte känt om sapropterin eller dess metaboliter utsöndras i human bröstmjölk. Kuvan ska inte användas under amning.

Fertilitet

I prekliniska studier har inga effekter av sapropterin på manlig och kvinnlig fertilitet observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kuvan har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Omkring 35 % av de 579 patienter som var 4 år och äldre och fick behandling med sapropterindihydroklorid (5 till 20 mg/kg/dag) i de kliniska studierna med Kuvan upplevde biverkningar. De mest rapporterade biverkningarna var huvudvärk och rinorré.

I en annan klinisk studie upplevde cirka 30 % av de 27 barn som var under 4 år och fick behandling med sapropterindihydroklorid (10 eller 20 mg/kg/dag) biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna var "minskning av mängden aminosyra" (hypofenylalaninemi), kräkningar och rinit.

Lista över biverkningar i tabellform

I de pivotala kliniska studierna och efter marknads lansering av Kuvan har följande biverkningar identifierats.

Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Överkänslighetsreaktioner (däribland allvarliga allergiska reaktioner) och utslag

Metabolism och nutrition

Vanliga: Hypofenylalaninemi

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mycket vanliga: Rinorré

Vanliga: Faryngolaryngeal smärta, nästäppa, hosta

Magtarmkanalen

Vanliga: Diarré, kräkningar, buksmärta, dyspepsi, illamående

Ingen känd frekvens: Gastrit, esofagit

Pediatrisk population

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad hos barn var i huvudsak desamma som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Huvudvärk och yrsel har rapporterats efter administrering av sapropterindihydroklorid i högre dos än den rekommenderade maximala dosen på 20 mg/kg/dag. Behandling av överdosering skall vara symtominriktad. Ett förkortat QT-intervall (-8,32 ms) observerades i en studie med en supratherapeutisk dos av 100 mg/kg (5 ggr den maximala rekommenderade dosen); detta bör beaktas vid behandling av patienter med befintligt förkortat QT-intervall (t.ex. patienter med familjärt kort QT-syndrom).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX07

Verkningsmekanism

Hyperfenylalaninemi (HPA) diagnostiseras som en onormal höjning av fenylalaninnivåerna i blodet och orsakas vanligen av autosomala recessiva mutationer i de gener som kodar för fenylalaninhydroxylasenzymet (vad gäller fenylketonuri, PKU) eller för de enzymer som är involverade i biosyntes eller återbildning av 6R-tetrahydrobiopterin (6R-BH4) (vad gäller BH4-brist).

BH4-brist är en grupp sjukdomar som härrör från mutationer eller deletioner i de gener som kodar för ett av de fem enzymer som är involverade i biosyntes eller återvinning av BH4. I båda fallen kan fenylalanin inte på ett effektivt sätt omvandlas till aminosyran tyrosin, vilket leder till höjning av fenylalaninnivåerna i blodet.

Sapropterin är en syntetisk version av det naturligt förekommande ämnet 6R-BH4, vilket är en kofaktor till hydroxylaserna för fenylalanin, tyrosin och tryptofan.

Principen bakom tillförsel av Kuvan till patienter med BH4-känslig PKU är att höja aktiviteten hos det defekta fenylalaninhydroxylaset och därigenom öka eller återställa den oxidativa metabolismen av fenylalanin tillräckligt för att minska eller bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet, förebygga eller minska ytterligare fenylalaninackumulering och öka toleransen för fenylalaninintag via kosten. Principen bakom tillförsel av Kuvan till patienter med BH4-brist är att ersätta de otillräckliga nivåerna av BH4 och därigenom återställa fenylalaninhydroxylasets aktivitet.

Klinisk effekt

Det kliniska utvecklingsprogrammet i fas III för Kuvan innefattade 2 randomiserade, placebokontrollerade studier på patienter med PKU. Resultaten av dessa studier visar effekten av Kuvan då det gäller att sänka fenylalaninnivåerna i blodet och höja toleransen för fenylalanin i kosten.

Hos 88 individer med dåligt kontrollerad PKU, som hade förhöjda fenylalaninnivåer i blodet vid screening, sänkte sapropterindihydroklorid 10 mg/kg/dag signifikant fenylalaninnivåerna i blodet jämfört med placebo. Vid baslinjen låg fenylalaninnivåerna i blodet för den Kuvanbehandlade gruppen och placebogruppen lika, med genomsnittligt baslinjevärde $\pm$ SD för fenylalanin i blodet på $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ respektive $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. Den genomsnittliga minskningen $\pm$ SD från baslinjen av fenylalaninnivåerna i blodet i slutet av den 6 veckor långa studieperioden var $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ för den sapropterinbehandlade gruppen ($n=41$) jämfört med en ökning på $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ för placebogruppen ($n=47$) ($p<0,001$). För patienter med baslinjevärden på fenylalanin i blodet $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, var det 41,9 % (13/31) av dem som behandlades med sapropterin och 13,2 % (5/38) av dem som behandlades med placebo som hade fenylalaninnivåer i blodet $<600 \mu\text{mol/l}$ i slutet av den 6 veckor långa studieperioden ($p=0,012$).

I en separat 10 veckor lång, placebokontrollerad studie randomiserades 45 PKU-patienter, vars fenylalaninnivåer kontrollerades med stabil fenylalaninreducerad kost (fenylalanin i blod $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ vid inträde i studien), 3:1 till behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag ($n=33$) eller placebo ($n=12$). Efter 3 veckors behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag var fenylalaninnivåerna i blodet signifikant minskade, med en genomsnittlig minskning från baslinjen $\pm$ SD av fenylalaninnivån i blodet inom denna grupp på $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p<0,001$). Efter 3 veckor fortsatte patienterna både i sapropterin- och placebogruppen med sin fenylalaninreducerade kost, och fenylalaninintaget i kosten ökades eller minskades med hjälp av standardiserade fenylalanintillskott i syfte att bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet på $<360 \mu\text{mol/l}$. Det förelåg en signifikant skillnad i tolerans för fenylalanin i kosten i sapropteringruppen jämfört med placebogruppen. Den genomsnittliga ökningen $\pm$ SD i tolerans för fenylalanin i kosten var $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/dag}$ för den grupp som behandlades med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, jämfört med $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/dag}$ för placebogruppen ($p=0,006$). För sapropteringruppen var medelvärdet $\pm$ SD för total tolerans för fenylalanin i kosten $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/dag}$ under behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, jämfört med $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/dag}$ före behandling.

Pediatrisk population

Säkerhet, effekt och populationsfarmakokinetik för Kuvan hos pediatrika patienter < 7 år har studerats i två öppna studier.

Den första studien var en öppen, randomiserad, kontrollerad multicenterstudie hos barn < 4 år med en bekräftad PKU-diagnos.

56 pediatrika PKU-patienter <4 år randomiserades 1:1 till antingen 10 mg/kg/dag Kuvan i anslutning till en fenylalaninreducerad kost (n=27) eller bara en fenylalaninreducerad kost (n=29) under en studieperiod på 26 veckor.

Avsikten var att alla patienter skulle hålla fenylalaninnivåerna i blodet inom ett intervall mellan 120 och 360 $\mu\text{mol/l}$ (definerat som ≥ 120 till < 360 $\mu\text{mol/l}$) genom ett övervakat kostintag under studieperioden på 26 veckor. Om en patients tolerans för fenylalanin efter cirka 4 veckor inte hade ökat med >20 % jämfört med baslinjen ökades dosen Kuvan i ett enda steg till 20 mg/kg/dag.

Resultaten av den här studien visade att daglig dosering med 10 eller 20 mg/kg/dag av Kuvan i anslutning till en fenylalaninreducerad kost ledde till statistiskt signifikanta förbättringar av toleransen för fenylalanin i kosten jämfört med enbart begränsning av fenylalanin i kosten medan fenylalaninnivåerna i blodet bibehölls inom målintervall (≥ 120 till < 360 $\mu\text{mol/l}$). Det justerade medelvärdet för toleransen för fenylalanin i kosten i gruppen som fick Kuvan i anslutning till en fenylalaninreducerad kost var 80,6 mg/kg/dag och statistiskt signifikant högre ($p < 0,001$) än det justerade medelvärdet för toleransen för fenylalanin i kosten i gruppen som enbart fick behandling med fenylalaninreducerad kost (50,1 mg/kg/dag). I fortsättningsfasen av den kliniska studien upprätthöll patienterna toleransen för fenylalanin i kosten under den tid de stod på behandling med Kuvan i anslutning till en Phe-reducerad kost och man kunde påvisa att nyttan bibehölls i mer än 3,5 år.

Den andra studien var en okontrollerad öppen multicenterstudie utformad för att utvärdera säkerheten och effekten på bibehållandet av neurokognitiv funktion med Kuvan 20 mg/kg/dag i kombination med en fenylalaninreducerad kost hos barn med PKU under 7 års ålder vid studiestart. I del 1 av studien (4 veckor) bedömdes patientens svar på Kuvan. I del 2 av studien (upp till 7 års uppföljning) utvärderades den neurokognitiva funktionen med åtgärder lämpliga för åldern och övervakades den långsiktiga säkerheten hos patienter som svarar på Kuvan. Patienter med tidigare neurokognitiv störning ($\text{IQ} < 80$) exkluderades från studien. Nittiotre patienter registrerades för del 1 och 65 patienter registrerades för del 2, varav 49 (75 %) patienter slutförde studien med 27 (42 %) patienter som bidrog med fullskalig IQ-data (FSIQ) vid år 7.

Genomsnittsindex för kostkontroll upprätthölls till mellan 133 $\mu\text{mol/l}$ och 375 $\mu\text{mol/l}$ blodfenylalanin för alla åldersgrupper vid alla tidpunkter. Vid baslinjen var det genomsnittliga Bayley-III-värdet (102, $\text{SD}=9,1$, $n=27$), WPPSI-III-värdet (101, $\text{SD}=11$, $n=34$) och WISC-IV-värdet (113, $\text{SD}=9,8$, $n=4$) inom genomsnittet för den normativa populationen.

Bland 62 patienter med minst två FSIQ-bedömningar var den undre gränsen för konfidensintervallet på 95 % i genomsnittlig förändring över en genomsnittlig 2-årsperiod -1,6 poäng, inom den kliniska förväntade variationen på ± 5 poäng. Inga ytterligare biverkningar identifierades med långtidsanvändning av Kuvan med en genomsnittlig längd på 6,5 år hos barn som är under 7 år då de börjar delta i studien.

Begränsade studier har utförts på patienter under 4 år med BH4-brist med en annan formulering av samma aktiva substans (sapropterin) eller ett oregistrerat BH4-preparat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Sapropterin absorberas efter oral administrering av den upplösta tabletten, och maximal blodkoncentration (C_{max}) uppnås 3 till 4 timmar efter intag på fastande mage. Hastigheten för, och omfattningen av, absorptionen av sapropterin påverkas av föda. Absorptionen av sapropterin är högre efter en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll jämfört med på fastande mage, vilket i genomsnitt resulterar i att 40–85 % högre maximal blodkoncentration uppnås 4 till 5 timmar efter administrering.

Absolut biotillgänglighet eller biotillgänglighet hos människa efter oral administrering är inte känd.

Distribution

I icke-kliniska studier distribuerades sapropterin primärt till njurarna, binjurarna och levern, vilket bedömdes utifrån nivåerna av totala och reducerade bipterinkoncentrationer. Efter intravenös tillförsel av radioaktivt märkt sapropterin till råttor, visades att radioaktiviteten spreds vidare till foster. Utsöndring av totalt bipterin i mjölk visades hos råttor efter intravenös tillförsel. Hos råttor observerades ingen ökning av total bipterinkoncentration varken hos foster eller i mjölk efter oral tillförsel av 10 mg/kg sapropterindihydroklorid.

Metabolism

Sapropterindihydroklorid metaboliseras primärt i levern till dihydrobipterin och bipterin. Eftersom sapropterindihydroklorid är en syntetisk version av det naturligt förekommande ämnet 6R-BH₄, kan det rimligen förväntas genomgå samma metabolism, inklusive 6R-BH₄-återbildning.

Eliminering

Efter intravenös administrering till råttor utsöndras sapropterindihydroklorid huvudsakligen i urinen. Efter oral administrering elimineras det huvudsakligen i feces, medan en liten andel utsöndras i urinen.

Populationsfarmakokinetik

Populationsfarmakokinetisk analys av sapropterin som omfattade patienter från födseln till 49 års ålder visade att kroppsvikten är det enda kovariat som avsevärt påverkar clearance eller distributionsvolym.

Läkemedelsinteraktioner

In vitro-studier

In vitro hämmade inte sapropterin CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5, och inducerade heller inte CYP1A2, 2B6 eller 3A4/5.

Baserat på en *in vitro*-studie föreligger det en risk för att sapropterindihydroklorid hämmar p-glycoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensproteinet (BCRP) i tarmen vid de terapeutiska doserna. Det krävs en högre tarmkoncentration av Kuvan för att hämma BCRP än vad som krävs för P-gp eftersom den hämmande potensen i tarm för BCRP (IC₅₀=267 µM) är lägre än för P-gp (IC₅₀=158 µM).

In vivo-studier

Hos friska individer hade administrering av en enkel dos Kuvan vid den maximala terapeutiska dosen på 20 mg/kg ingen effekt på farmakokinetiken för en enkel dos digoxin (P-gp-substrat) som administrerades samtidigt. Baserat på *in vitro*- och *in vivo*-resultaten är det osannolikt att samtidig administrering av Kuvan ökar systemisk exponering för läkemedel som är substrat för BCRP.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi (CNS, respiratoriskt, kardiovaskulärt, urogenitalt) och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Ökad förekomst av förändrad mikroskopisk njurmorfologi (basofili i samlingsrör) observerades hos råttor efter kronisk oral administrering av sapropterindihydroklorid, vid exponeringar på samma nivå som, eller något över, den maximala rekommenderade dosen för människa.

Sapropterin visade sig vara svagt mutagent i bakterieceller, och en ökning av kromosomavvikelser påvisades i lung- och ovarieceller från kinesisk hamster. Sapropterin har dock inte visats vara gentoxiskt i *in vitro*-test med humana lymfocyter och inte heller i *in vivo*-mikrokärntest på mus.

Ingen tumorigen aktivitet observerades i en oral karcinogenicitetsstudie på mus i doser på upp till 250 mg/kg/dag (12,5 till 50 gånger det terapeutiska dosintervallet hos människa).

Kräkningar har observerats både i studier avseende säkerhetsfarmakologi och i allmäntoxicitetsstudier med upprepade dosering. Kräkningarna anses ha samband med pH-värdet i lösningen innehållande sapropterin.

Ingen tydlig evidens för teratogen aktivitet påvisades hos råtta och kanin i doser på omkring 3 och 10 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa, baserat på kroppsytan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Kalciumvätefosfat, vattenfritt
Krospovidon typ A
Askorbinsyra (E300)
Natriumstearyl fumarat
Riboflavin (E101)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande förslutning. Burken är förseglad med en aluminiumförsegling. Varje burk innehåller ett litet plaströr med torkmedel (kiselgel).

Varje burk innehåller 30, 120 eller 240 tabletter.

1 burk per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Hantering

Patienten skall informeras om att kapseln med torkmedel som ligger i burken ej får nedsväljas.

Anvisningar om användning finns i avsnitt 4.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02 december 2008.
Datum för den senaste förnyelsen: 02 december 2013.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Datum för översyn av produktresumén: {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Kuvan 100 mg pulver till oral lösning
Kuvan 500 mg pulver till oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Kuvan 100 mg pulver till oral lösning

Varje dospåse innehåller 100 mg sapropterindihydroklorid (sapropterini dihydrochloridum) (motsvarande 77 mg sapropterin).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje dospåse innehåller 0,3 mmol (12,6 mg) kalium.

Kuvan 500 mg pulver till oral lösning

Varje dospåse innehåller 500 mg sapropterindihydroklorid (sapropterini dihydrochloridum) (motsvarande 384 mg sapropterin).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje dospåse innehåller 1,6 mmol (62,7 mg) kalium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till oral lösning
Benvitt till ljusgult pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kuvan är indicerat för behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos vuxna och barn i alla åldrar med fenylketonuri (PKU), som har visat sig svara på sådan behandling (se avsnitt 4.2).

Kuvan är också indicerat för behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos vuxna och barn i alla åldrar med tetrahydrobiopterinbrist (BH4-brist), som har visat sig svara på sådan behandling (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Kuvan måste initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av PKU och BH4-brist.

Aktiv regim avseende fenylalanin i kosten och totalt proteinintag krävs medan behandling med detta läkemedel pågår, för att säkerställa adekvat kontroll av fenylalaninnivåerna i blodet och näringsbalansen.

Då hyperfenylalaninemi, beroende på antingen PKU eller BH4-brist, är ett kroniskt tillstånd är Kuvan avsett för långtidsanvändning, så snart det är visat att patienten svarar på behandlingen (se avsnitt 5.1).

Dosering

PKU

Startdos av Kuvan för vuxna och barn med PKU är 10 mg/kg kroppsvikt en gång per dag. Dosen justeras, vanligtvis till mellan 5 och 20 mg/kg/dag, för att uppnå och bibehålla adekvata fenylalaninnivåer i blodet fastställda av läkaren.

BH4-brist

Startdos av Kuvan för vuxna och barn med BH4-brist är 2 till 5 mg/kg kroppsvikt totalt per dag. Dosen kan justeras upp till totalt 20 mg/kg/dag.

För patienter över 20 kg ska den beräknade dygnsdosen baserad på kroppsvikt avrundas till närmaste 100-tal mg.

Dosjustering

Behandling med sapropterin kan minska fenylalaninnivåerna i blodet under önskad behandlingsnivå. Justering av dosen Kuvan eller förändring av fenylalaninintaget via kosten kan krävas för att uppnå och bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet inom det önskade terapeutiska intervallet.

Nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet ska kontrolleras, i synnerhet hos barn, en till två veckor efter varje dosjustering, och därefter följas med täta kontroller, under behandlande läkares ledning.

Om otillräcklig kontroll av fenylalaninnivåerna i blodet observeras under behandling med Kuvan ska patientens följsamhet till ordinerad behandling och diet granskas innan dosjustering av sapropterin övervägs.

Utsättning av Kuvan-behandling ska endast göras under överinseende av läkare. Tätare kontroller kan krävas, då fenylalaninnivåerna i blodet kan stiga. Koständringar kan behövas för att bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet inom det önskade terapeutiska intervallet.

Fastställande av behandlingssvar

Det är av största vikt att behandling sätts in så tidigt som möjligt för att undvika uppkomst av irreversibla kliniska manifestationer av neurologiska störningar hos barn och kognitiva nedsättningar och psykiatriska störningar hos vuxna beroende på långvarigt förhöjda halter av fenylalanin i blodet.

Svaret på detta läkemedel fastställs genom en minskning av fenylalanin i blodet. Fenylalaninnivåerna i blodet skall kontrolleras före administrering av Kuvan och efter 1 veckas användning med den rekommenderade startdosen. Om sänkningen av fenylalaninnivåerna i blodet är otillfredsställande kan dosen höjas en gång i veckan, upp till maximalt 20 mg/kg/dag med fortsatt kontroll varje vecka av fenylalaninnivåerna i blodet under en period av en månad. Intaget av fenylalanin i kosten måste behållas på konstant nivå under denna period.

Tillfredsställande behandlingssvar definieras som ≥ 30 procent sänkning av fenylalaninnivåerna i blodet eller uppnående av de terapeutiska målen för fenylalanin i blodet som satts upp för en enskild patient av behandlande läkare. Patienter som inte uppnår denna nivå av behandlingssvar inom den beskrivna testperioden på en månad skall betraktas som icke-responsiva; dessa patienter skall inte behandlas med Kuvan och administreringen av Kuvan ska avbrytas.

Så snart det är fastställt att patienten svarar på behandling med läkemedlet kan dosen justeras inom dosområdet 5 till 20 mg/kg/dag, i enlighet med behandlingssvaret.

Nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet bör kontrolleras en eller två veckor efter varje dosjustering och därefter följs med täta kontroller under ledning av behandlande läkare. Patienter som behandlas med Kuvan måste fortsätta med fenylalaninbegränsad kost och genomgå regelbunden klinisk bedömning (såsom kontroll av nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet, näringsintag och psykomotorisk utveckling).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Säkerhet och effekt av Kuvan hos patienter över 65 år har inte fastställts. Försiktighet måste iakttas vid förskrivning till äldre patienter.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerhet och effekt av Kuvan hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion har inte fastställts. Försiktighet måste iakttas vid förskrivning till dessa patienter.

Pediatrisk population

Doseringen är densamma för vuxna, barn och ungdomar.

Administreringssätt

Kuvan skall ges i samband med måltid, för att öka upptaget.

För patienter med PKU skall Kuvan ges som daglig engångsdos, och vid samma tid varje dag, helst på morgonen.

För patienter med BH4-brist skall den totala dygnsdosen delas i 2 eller 3 administreringar, fördelade över dagen.

Lösningen bör intas inom 30 minuter efter beredning. Oanvänd lösning ska kasseras efter administrering.

Patienter med en kroppsvikt över 20 kg

Innehållet i dospåsen/dospåsarna bör hållas i 120 till 240 ml vatten och omröras tills det har lösts upp.

Barn med en kroppsvikt upp till 20 kg (använd endast dospåsar med 100 mg pulver)

De mätningshjälpmedel som krävs för dosering till barn med en kroppsvikt upp till 20 kg (dvs. bägare med markeringar vid 20, 40, 60 och 80 ml, samt 10 ml och 20 ml spruta för oral användning med graderingar vid varje 1 ml) medföljer inte förpackningen med Kuvan. Dessa hjälpmedel levereras till specialistbarnmottagningen för medfödda ämnesomsättningsrubbningsrubbningar för att lämnas ut till patienternas vårdgivare.

Lämpligt antal 100 mg dospåsar skall lösas upp i den volym vatten som anges i tabell 1-4, baserat på den ordinerade totala dygnsdosen.

Om bara en del av lösningen ska administreras, ska en spruta för oral användning användas för att dra upp den volym lösning som ska administreras. Lösningen kan sedan överföras till en annan kopp för administrering av läkemedlet. Till små barn kan spruta för oral användning användas. En 10 ml spruta för oral användning ska användas vid administrering av volymer ≤ 10 ml och en 20 ml spruta för oral användning för administrering av volymer > 10 ml.

Tabell 1: Doseringstabell 2 mg/kg per dag för barn som väger upp till 20 kg

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal dospåsar som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras (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

*Återspeglar volymen för total daglig dos.

Kassera oanvänd lösning inom 30 minuter efter pulvret har lösts upp.

Tabell 2: Doseringstabell 5 mg/kg per dag för barn som väger upp till 20 kg

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal dospåsar som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras (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

*Återspeglar volymen för total daglig dos.

Kassera oanvänd lösning inom 30 minuter efter pulvret har lösts upp.

Tabell 3: Doseringstabell 10 mg/kg per dag för barn som väger upp till 20 kg

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal dospåsar som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras (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

*Återspeglar volymen för total daglig dos.

Kassera oanvänd lösning inom 30 minuter efter pulvret har lösts upp.

Tabell 4: Doseringstabell 20 mg/kg per dag för barn som väger upp till 20 kg

Vikt (kg)	Total dos (mg/dag)	Antal dospåsar som ska lösas upp (endast 100 mg styrka)	Volym vätska för upplösning (ml)	Volym lösning som ska administreras (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

*Återspeglar volymen för total daglig dos.

Kassera oanvänd lösning inom 30 minuter efter pulvret har lösts upp.

Vid rengöring ska kolven tas bort från cylindern på sprutan för oral användning. Båda delarna på sprutan för oral användning och bägaren ska tvättas med varmt vatten och lufttorkas. När sprutan för oral användning är torr ska kolven sättas tillbaka i cylindern. Sprutan för oral användning och bägaren ska förvaras fram till nästa användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Kostintag

Patienter som behandlas med Kuvan måste fortsätta med fenylalaninbegränsad kost och genomgå regelbunden klinisk bedömning (såsom kontroll av nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet, näringsintag och psykomotorisk utveckling).

Låga nivåer av fenylalanin och tyrosin i blodet

Ihållande eller återkommande dysfunktion av metaboliseringsvägen för fenylalanin-tyrosin-dihydroxi-L-fenylalanin (DOPA) kan leda till bristfällig syntes av kroppsprotein och neurotransmittorer. Långvarig exponering för låga nivåer av fenylalanin och tyrosin i blodet under tidiga barnaår har satts i samband med försämrad neurologisk utveckling. Aktiv regim avseende fenylalanin i kosten och totalt proteinintag krävs medan behandling med Kuvan pågår, för att säkerställa adekvat kontroll av nivåerna av fenylalanin och tyrosin i blodet och näringsbalansen.

Hälsoproblem

Läkarkontakt rekommenderas vid sjukdom, eftersom fenylalaninnivåerna i blodet kan stiga.

Kramper

Försiktighet ska iakttas när Kuvan ordineras till patienter som får behandling med levodopa. Fall av kramper och förvärrade kramper, ökad retbarhet och irritabilitet har observerats vid samtidig administrering av levodopa och sapropterin hos patienter med BH4-brist (se avsnitt 4.5).

Utsättning av behandling

Rebound-effekt, definierat som en höjning av fenylalaninnivåerna i blodet över de nivåer som rådde före behandling, kan uppträda då behandlingen avslutas.

Kaliuminnehåll

Kuvan 100 mg pulver till oral lösning

Detta läkemedel innehåller 0,3 mmol (12,6 mg) kalium per dospåse. Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

Kuvan 500 mg pulver till oral lösning

Detta läkemedel innehåller 1,6 mmol (62,7 mg) kalium per dospåse. Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Även om samtidig administrering av hämmare av dihydrofolatreduktas (t.ex. metotrexat, trimetoprim) inte har studerats, kan sådana läkemedel interferera med BH4-metabolism. Försiktighet rekommenderas när sådana läkemedel används under behandling med Kuvan.

BH4 är en kofaktor för kväveoxidsyntetas. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av Kuvan och alla läkemedel, inklusive lokalt administrerade, som orsakar vasodilation genom påverkan på metabolism eller verkan av kväveoxider (NO). Till dessa läkemedel hör klassiska NO-givare (t.ex. glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin), fosfodiesteras typ 5-hämmare (PDE-5-hämmare) samt minoxidil.

Försiktighet skall iakttas vid förskrivning av Kuvan till patienter som behandlas med levodopa. Fall av kramper, förvärrade kramper, ökad retbarhet och irritabilitet har observerats vid samtidig administrering av levodopa och sapropterin hos patienter med BH4-brist.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av Kuvan i gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Sjukdomsassocierad maternell och/eller embryofetal riskdata från studien Maternal Phenylketonuria Collaborative Study på ett måttligt antal graviditeter och levande födselar (mellan 300 och 1 000) hos kvinnor med PKU visade att okontrollerade fenylalaninnivåer över 600 µmol/l är förenade med en mycket hög incidens av neurologiska och kardiella anomalier, tillväxtanomalier och ansiktsdysmorfism.

Fenylalaninnivåerna i blodet hos den blivande modern måste således följas med strikta kontroller före och under graviditet. Om fenylalaninnivåerna hos den blivande modern inte är strikt kontrollerade före och under graviditet kan detta vara skadligt både för modern och fostret. Läkareövervakad begränsning av intaget av fenylalanin i kosten före och under hela graviditeten är förstahandsval vid behandling av denna patientgrupp.

Användning av Kuvan skall övervägas endast om strikt kostregim inte ger tillräcklig sänkning av fenylalaninnivåerna i blodet. Försiktighet måste iakttas vid förskrivning till gravida kvinnor.

Amning

Det är inte känt om sapropterin eller dess metaboliter utsöndras i human bröstmjölk. Kuvan ska inte användas under amning.

Fertilitet

I prekliniska studier har inga effekter av sapropterin på manlig och kvinnlig fertilitet observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kuvan har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Omkring 35 % av de 579 patienter som var 4 år och äldre och fick behandling med sapropterindihydroklorid (5 till 20 mg/kg/dag) i de kliniska studierna med Kuvan upplevde biverkningar. De mest rapporterade biverkningarna var huvudvärk och rinorré.

I en annan klinisk studie upplevde cirka 30 % av de 27 barn som var under 4 år och fick behandling med sapropterindihydroklorid (10 eller 20 mg/kg/dag) biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna var ”minskning av mängden aminosyra” (hypofenylalaninemi), kräkningar och rinit.

Lista över biverkningar i tabellform

I de pivotala kliniska studierna och efter marknads lansering av Kuvan har följande biverkningar identifierats.

Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Överkänslighetsreaktioner (däribland allvarliga allergiska reaktioner) och utslag

Metabolism och nutrition

Vanliga: Hypofenylalaninemi

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mycket vanliga: Rinorré

Vanliga: Faryngolaryngeal smärta, nästäppa, hosta

Magtarmkanalen

Vanliga: Diarré, kräkningar, buksmärta, dyspepsi, illamående

Ingen känd frekvens: Gastrit, esofagit

Pediatrisk population

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad hos barn var i huvudsak desamma som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Huvudvärk och yrsel har rapporterats efter administrering av sapropterindihydroklorid i högre dos än den rekommenderade maximala dosen på 20 mg/kg/dag. Behandling av överdosering skall vara symtomriktad. Ett förkortat QT-intervall (-8,32 ms) observerades i en studie med en supratherapeutisk dos av 100 mg/kg (5 ggr den maximala rekommenderade dosen); detta bör beaktas vid behandling av patienter med befintligt förkortat QT-intervall (t.ex. patienter med familjärt kort QT-syndrom).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX07

Verkningsmekanism

Hyperfenylalaninemi (HPA) diagnostiseras som en onormal höjning av fenylalaninnivåerna i blodet och orsakas vanligen av autosomala recessiva mutationer i de gener som kodar för fenylalaninhydroxylasenzymet (vad gäller fenylketonuri, PKU) eller för de enzymer som är involverade i biosyntes eller återbildning av 6R-tetrahydrobiopterin (6R-BH4) (vad gäller BH4-brist). BH4-brist är en grupp sjukdomar som härrör från mutationer eller deletioner i de gener som kodar för ett av de fem enzymer som är involverade i biosyntes eller återvinning av BH4. I båda fallen kan fenylalanin inte på ett effektivt sätt omvandlas till aminosyran tyrosin, vilket leder till höjning av fenylalaninnivåerna i blodet.

Sapropterin är en syntetisk version av det naturligt förekommande ämnet 6R-BH4, vilket är en kofaktor till hydroxylaserna för fenylalanin, tyrosin och tryptofan.

Principen bakom tillförsel av Kuvan till patienter med BH4-känslig PKU är att höja aktiviteten hos det defekta fenylalaninhydroxylaset och därigenom öka eller återställa den oxidativa metabolismen av fenylalanin tillräckligt för att minska eller bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet, förebygga eller minska ytterligare fenylalaninackumulering och öka toleransen för fenylalaninintag via kosten. Principen bakom tillförsel av Kuvan till patienter med BH4-brist är att ersätta de otillräckliga nivåerna av BH4 och därigenom återställa fenylalaninhydroxylasets aktivitet.

Klinisk effekt

Det kliniska utvecklingsprogrammet i fas III för Kuvan innefattade 2 randomiserade, placebokontrollerade studier på patienter med PKU. Resultaten av dessa studier visar effekten av Kuvan då det gäller att sänka fenylalaninnivåerna i blodet och höja toleransen för fenylalanin i kosten.

Hos 88 individer med dåligt kontrollerad PKU, som hade förhöjda fenylalaninnivåer i blodet vid screening, sänkte sapropterindihydroklorid 10 mg/kg/dag signifikant fenylalaninnivåerna i blodet jämfört med placebo. Vid baslinjen låg fenylalaninnivåerna i blodet för den Kuvanbehandlade gruppen och placebogruppen lika, med genomsnittligt baslinjevärde $\pm$ SD för fenylalanin i blodet på $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ respektive $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. Den genomsnittliga minskningen $\pm$ SD från baslinjen av fenylalaninnivåerna i blodet i slutet av den 6 veckor långa studieperioden var $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ för den sapropterinbehandlade gruppen ($n=41$) jämfört med en ökning på $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ för placebogruppen ($n=47$) ($p<0,001$). För patienter med baslinjevärden på fenylalanin i blodet $\geq 600 \mu\text{mol/l}$, var det 41,9 % (13/31) av dem som behandlades med sapropterin och 13,2 % (5/38) av dem som behandlades med placebo som hade fenylalaninnivåer i blodet $<600 \mu\text{mol/l}$ i slutet av den 6 veckor långa studieperioden ($p=0,012$).

I en separat 10 veckor lång, placebokontrollerad studie randomiserades 45 PKU-patienter, vars fenylalaninnivåer kontrollerades med stabil fenylalaninreducerad kost (fenylalanin i blod $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ vid inträde i studien), 3:1 till behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag ($n=33$) eller placebo ($n=12$). Efter 3 veckors behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag var fenylalaninnivåerna i blodet signifikant minskade, med en genomsnittlig minskning från baslinjen $\pm$ SD av fenylalaninnivån i blodet inom denna grupp på $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p<0,001$). Efter 3 veckor fortsatte patienterna både i sapropterin- och placebogruppen med sin fenylalaninreducerade kost, och fenylalaninintaget i kosten ökades eller minskades med hjälp av standardiserade fenylalanintillskott i syfte att bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet på $<360 \mu\text{mol/l}$. Det förelåg en signifikant skillnad i tolerans för fenylalanin i kosten i sapropteringruppen jämfört med placebogruppen. Den genomsnittliga ökningen $\pm$ SD i tolerans för fenylalanin i kosten var $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/dag}$ för den grupp som behandlades med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, jämfört med $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/dag}$ för placebogruppen ($p=0,006$). För sapropteringruppen var medelvärdet $\pm$ SD för total tolerans för fenylalanin i kosten $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/dag}$ under behandling med sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, jämfört med $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/dag}$ före behandling.

Pediatrisk population

Säkerhet, effekt och populationsfarmakokinetik för Kuvan hos pediatriska patienter < 7 år har studerats i två öppna studier

Den första studien var en öppen, randomiserad, kontrollerad multicenterstudie hos barn < 4 år med en bekräftad PKU-diagnos.

56 pediatriska PKU-patienter <4 år randomiserades 1:1 till antingen 10 mg/kg/dag Kuvan i anslutning till en fenylalaninreducerad kost (n=27) eller bara en fenylalaninreducerad kost (n=29) under en studieperiod på 26 veckor.

Avsikten var att alla patienter skulle hålla fenylalaninnivåerna i blodet inom ett intervall mellan 120 och 360 $\mu\text{mol/l}$ (definierat som ≥ 120 till < 360 $\mu\text{mol/l}$) genom ett övervakat kostintag under studieperioden på 26 veckor. Om en patients tolerans för fenylalanin efter cirka 4 veckor inte hade ökat med >20 % jämfört med baslinjen ökades dosen Kuvan i ett enda steg till 20 mg/kg/dag.

Resultaten av den här studien visade att daglig dosering med 10 eller 20 mg/kg/dag av Kuvan i anslutning till en fenylalaninreducerad kost ledde till statistiskt signifikanta förbättringar av toleransen för fenylalanin i kosten jämfört med enbart begränsning av fenylalanin i kosten medan fenylalaninnivåerna i blodet bibehölls inom målintervall (≥ 120 till < 360 $\mu\text{mol/l}$). Det justerade medelvärdet för toleransen för fenylalanin i kosten i gruppen som fick Kuvan i anslutning till en fenylalaninreducerad kost var 80,6 mg/kg/dag och statistiskt signifikant högre ($p < 0,001$) än det justerade medelvärdet för toleransen för fenylalanin i kosten i gruppen som enbart fick behandling med fenylalaninreducerad kost (50,1 mg/kg/dag). I fortsättningsfasen av den kliniska studien upprätthöll patienterna toleransen för fenylalanin i kosten under den tid de stod på behandling med Kuvan i anslutning till en Phe-reducerad kost och man kunde påvisa att nyttan bibehölls i mer än 3,5 år.

Den andra studien var en okontrollerad öppen multicenterstudie utformad för att utvärdera säkerheten och effekten på bibehållandet av neurokognitiv funktion med Kuvan 20 mg/kg/dag i kombination med en fenylalaninreducerad kost hos barn med PKU under 7 års ålder vid studiestart. I del 1 av studien (4 veckor) bedömdes patientens svar på Kuvan. I del 2 av studien (upp till 7 års uppföljning) utvärderades den neurokognitiva funktionen med åtgärder lämpliga för åldern och övervakades den långsiktiga säkerheten hos patienter som svarar på Kuvan. Patienter med tidigare neurokognitiv skada ($\text{IQ} < 80$) exkluderades från studien. Nittiotre patienter registrerades för del 1 och 65 patienter registrerades för del 2, varav 49 (75 %) patienter slutförde studien med 27 (42 %) patienter som bidrog med fullskalig IQ-data (FSIQ) vid år 7.

Genomsnittsindex för kostkontroll upprätthölls till mellan 133 $\mu\text{mol/l}$ och 375 $\mu\text{mol/l}$ blodfenylalanin för alla åldersgrupper vid alla tidpunkter. Vid baslinjen var det genomsnittliga Bayley-III-värdet (102, $\text{SD}=9,1$, $n=27$), WPPSI-III-värdet (101, $\text{SD}=11$, $n=34$) och WISC-IV-värdet (113, $\text{SD}=9,8$, $n=4$) inom genomsnittet för den normativa populationen.

Bland 62 patienter med minst två FSIQ-bedömningar var den undre gränsen för konfidensintervallet på 95 % i genomsnittlig förändring över en genomsnittlig 2-årsperiod -1,6 poäng, inom den kliniska förväntade variationen på ± 5 poäng. Inga ytterligare biverkningar identifierades med långtidsanvändning av Kuvan hos barn under 7 år.

Begränsade studier har utförts på patienter under 4 år med BH4-brist med en annan formulering av samma aktiva substans (sapropterin) eller ett oregistrerat BH4-preparat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Sapropterin absorberas efter oral administrering av den upplösta tabletten, och maximal blodkoncentration (C_{max}) uppnås 3 till 4 timmar efter intag på fastande mage. Hastigheten för, och omfattningen av, absorptionen av sapropterin påverkas av föda. Absorptionen av sapropterin är högre

efter en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll jämfört med på fastande mage, vilket i genomsnitt resulterar i att 40–85 % högre maximal blodkoncentration uppnås 4 till 5 timmar efter administrering.

Absolut biotillgänglighet eller biotillgänglighet hos människa efter oral administrering är inte känd.

Distribution

I icke-kliniska studier distribuerades sapropterin primärt till njurarna, binjurarna och levern, vilket bedömdes utifrån nivåerna av totala och reducerade biopterinkoncentrationer. Efter intravenös tillförsel av radioaktivt märkt sapropterin till råttor, visades att radioaktiviteten spreds vidare till foster. Utsöndring av totalt biopterin i mjölk visades hos råttor efter intravenös tillförsel. Hos råttor observerades ingen ökning av total biopterinkoncentration varken hos foster eller i mjölk efter oral tillförsel av 10 mg/kg sapropterindihydroklorid.

Metabolism

Sapropterindihydroklorid metaboliseras primärt i levern till dihydrobiopterin och biopterin. Eftersom sapropterindihydroklorid är en syntetisk version av det naturligt förekommande ämnet 6R-BH₄, kan det rimligen förväntas genomgå samma metabolism, inklusive 6R-BH₄-återbildning.

Eliminering

Efter intravenös administrering till råttor utsöndras sapropterindihydroklorid huvudsakligen i urinen. Efter oral administrering elimineras det huvudsakligen i feces, medan en liten andel utsöndras i urinen.

Populationsfarmakokinetik

Populationsfarmakokinetisk analys av sapropterin som omfattade patienter från födseln till 49 års ålder visade att kroppsvikten är det enda kovariat som avsevärt påverkar clearance eller distributionsvolym.

Läkemedelsinteraktioner

In vitro-studier

In vitro hämmade inte sapropterin CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5, och inducerade heller inte CYP1A2, 2B6 eller 3A4/5.

Baserat på en *in vitro*-studie föreligger det en risk för att sapropterindihydroklorid hämmar p-glycoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensproteinet (BCRP) i tarmen vid de terapeutiska doserna. Det krävs en högre tarmkoncentration av Kuvan för att hämma BCRP än vad som krävs för P-gp eftersom den hämmande potensen i tarm för BCRP (IC₅₀=267 µM) är lägre än för P-gp (IC₅₀=158 µM).

In vivo-studier

Hos friska individer hade administrering av en enkel dos Kuvan vid den maximala terapeutiska dosen på 20 mg/kg ingen effekt på farmakokinetiken för en enkel dos digoxin (P-gp-substrat) som administrerades samtidigt. Baserat på *in vitro*- och *in vivo*-resultaten är det osannolikt att samtidig administrering av Kuvan ökar systemisk exponering för läkemedel som är substrat för BCRP.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi (CNS, respiratoriskt, kardiovaskulärt, urogenitalt) och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Ökad förekomst av förändrad mikroskopisk njurmorfologi (basofili i samlingsrör) observerades hos råttor efter kronisk oral administrering av sapropterindihydroklorid, vid exponeringar på samma nivå som, eller något över, den maximala rekommenderade dosen för människa.

Sapropterin visade sig vara svagt mutagent i bakterieceller, och en ökning av kromosomavvikelse påvisades i lung- och ovarieceller från kinesisk hamster. Sapropterin har dock inte visats vara genotoxiskt i *in vitro*-test med humana lymfocyter och inte heller i *in vivo*-mikrokärntest på mus.

Ingen tumorigen aktivitet observerades i en oral karcinogenicitetsstudie på mus i doser på upp till 250 mg/kg/dag (12,5 till 50 gånger det terapeutiska dosintervallet hos människa).

Kräkningar har observerats både i studier avseende säkerhetsfarmakologi och i allmäntoxicitetsstudier med upprepad dosering. Kräkningarna anses ha samband med pH-värdet i lösningen innehållande sapropterin.

Ingen tydlig evidens för teratogen aktivitet påvisades hos råtta och kanin i doser på omkring 3 och 10 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa, baserat på kroppsytan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Kaliumcitrat (E332)
Sukralos (E955)
Ascorbinsyra (E300)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyetentereftalat, aluminium, polyetenlaminerad dospåse, värmeförseglad på fyra sidor. Dospåsen har inre avdragningskåra i hörnet, för att underlätta öppnande av dospåsen.

Varje kartong innehåller 30 dospåsar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Hantering

Vid upplösning av Kuvan pulver till oral lösning i vatten, har lösningen ett klart, färglöst till gult utseende. För bruksanvisning, se avsnitt 4.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02 december 2008.
Datum för den senaste förnyelsen: 02 december 2013.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Kuvan 100 mg lösliga tabletter
sapropterindihydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje löslig tablett innehåller 100 mg sapropterindihydroklorid (motsvarande 77 mg sapropterin).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 lösliga tabletter
120 lösliga tabletter
240 lösliga tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning, efter upplösning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Varje burk Kuvan innehåller ett litet plaströr med torkmedel (kiselgel). Röret eller dess innehåll får ej nedsväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kuvan

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kuvan 100 mg pulver till oral lösning
Kuvan 500 mg pulver till oral lösning
Sapropterindihydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse innehåller 100 mg sapropterindihydroklorid (motsvarande 77 mg sapropterin).
Varje dospåse innehåller 500 mg sapropterindihydroklorid (motsvarande 384 mg sapropterin).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Detta läkemedel innehåller kaliumcitrat (E332). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska upplösas före användning. Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Dospåsar för engångsbruk.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kuvan 100 mg
Kuvan 500 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**DOSPÅSE 100 mg****1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Kuvan 100 mg pulver till oral lösning
Sapropterindihydroklorid

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Oral användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**6. ÖVRIGT**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**DOSPÅSE 500 mg****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Kuvan 500 mg pulver till oral lösning
Sapropterindihydroklorid

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**6. ÖVRIGT**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Kuvan 100 mg lösliga tabletter sapropterindihydroklorid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kuvan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Kuvan
3. Hur du tar Kuvan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kuvan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kuvan är och vad det används för

Kuvan innehåller den aktiva substansen sapropterin som är en syntetisk kopia av en kroppsegen substans som kallas tetrahydrobiopterin (BH4). BH4 krävs för att kroppen ska kunna använda aminosyran fenylalanin, för att bilda en annan aminosyra som heter tyrosin.

Kuvan används för att behandla hyperfenylalaninemi (HPA) eller fenylketonuri (PKU) hos patienter i alla åldrar. HPA och PKU orsakas av onormalt höga nivåer av fenylalanin i blodet, vilket kan vara skadligt. Kuvan sänker nivåerna av dessa ämnen hos vissa patienter som svarar på behandling med BH4 och kan därför bidra till att öka den mängd fenylalanin som kan ingå i kosten.

Detta läkemedel används också för att behandla en ärftlig sjukdom som kallas BH4-brist hos patienter i alla åldrar. Sjukdomen innebär att kroppen inte kan producera tillräckligt med BH4. Med mycket låga BH4-nivåer används inte fenylalanin på rätt sätt, och nivåerna av det stiger vilket får skadliga effekter. Genom att ersätta det BH4 som kroppen inte kan producera sänker Kuvan det skadliga överskottet av fenylalanin i blodet och höjer toleransen för fenylalanin i kosten.

2. Vad du behöver veta innan du tar Kuvan

Ta inte Kuvan

Om du är allergisk mot sapropterin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Kuvan, särskilt:

- om du är 65 år eller äldre
- om du har problem med njurar eller lever
- om du blivit sjuk. Läkarkontakt rekommenderas vid sjukdom, eftersom fenylalaninnivåerna i blodet då kan stiga
- om du har krampbenägenhet

När du behandlas med Kuvan kommer din läkare att ta blodprover på dig för att se hur mycket fenylalanin och tyrosin du har i blodet och utifrån det besluta om att ändra dosen av Kuvan eller din kost om så behövs.

Du måste fortsätta med din kostbehandling enligt din läkares rekommendationer. Gör inga koständringar utan att först ha kontaktat din läkare. Även om du tar Kuvan, kan du utveckla svåra neurologiska problem om dina fenylalaninnivåer i blodet inte är väl kontrollerade. Läkaren ska fortsätta kontrollera dina fenylalaninnivåer i blodet ofta under behandling med Kuvan **för att säkerställa att dina fenylalaninnivåer i blodet inte är för höga eller för låga.**

Andra läkemedel och Kuvan

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala särskilt om för läkaren om du tar:

- levodopa (används för behandling av Parkinsons sjukdom)
- läkemedel för behandling av cancer (t.ex. metotrexat)
- läkemedel för behandling av bakteriella infektioner (t.ex. trimetoprim)
- läkemedel som orsakar vidgning (dilatation) av blodkärl (t.ex. glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin, minoxidil).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid kommer din läkare att tala om för dig hur du ska göra för att hålla fenylalaninnivåerna under kontroll. Om dessa inte är strikt kontrollerade innan eller när du blir gravid kan det vara skadligt för dig och för barnet. Din läkare kommer att kontrollera begränsningarna av intaget av fenylalanin i kosten före och under graviditet.

Om den strikta kosten inte ger tillräcklig sänkning av fenylalaninnivåerna i blodet kommer läkaren att överväga om du måste ta detta läkemedel.

Du bör inte ta detta läkemedel om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Kuvan förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Viktig information om andra innehållsämnen i Kuvan

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Kuvan

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Dosering för PKU

Rekommenderad startdos av Kuvan för patienter med PKU är 10 mg per kg kroppsvikt. Ta Kuvan som daglig engångsdos i samband med måltid för att öka upptaget, och vid samma tid varje dag, helst på morgonen. Din läkare kan justera dosen, vanligtvis till mellan 5 och 20 mg per kg kroppsvikt per dag, beroende på ditt tillstånd.

Dosering för BH4-brist

Rekommenderad startdos av Kuvan för patienter med BH4-brist är 2 till 5 mg per kg kroppsvikt. Ta Kuvan med måltid för att öka upptaget. Dela den totala dagliga dygnsdosen i 2 eller 3 doser fördelade över dagen. Din läkare kan justera dosen upp till 20 mg per kg kroppsvikt per dag, beroende på ditt tillstånd.

Tabellen nedan visar ett exempel på hur en korrekt dos räknas ut

Kroppsvikt (kg)	Antal 100 mg tabletter (dosering 10 mg/kg)	Antal 100 mg tabletter (dosering 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Tillförsel av läkemedlet

För PKU-patienter ges den totala dygnsdosen en gång per dag vid samma tidpunkt varje dag, helst på morgonen.

För patienter med BH4-brist fördelas den totala dygnsdosen på 2 eller 3 doser över dagen.

Användning för alla patienter

Lägg ordinerat antal tabletter i ett glas eller en kopp med vatten enligt beskrivningen nedan och lös upp dem under omrörning.

Det kan ta några minuter för tabletterna att lösa sig. För att få tabletterna att lösa sig snabbare kan du krossa dem. Små partiklar kan synas i lösningen, men de påverkar inte läkemedlets effekt. Drick den upplösta beredningen av Kuvan i samband med måltid inom 15 till 20 minuter efter färdigställande.

Kapseln med torkmedel som ligger i burken får ej nedsväljas.

Användning för patienter med en kroppsvikt över 20 kg

Lägg tabletterna i ett glas eller en kopp (120 till 240 ml) med vatten och lös upp dem under omrörning.

Användning för barn med en kroppsvikt upp till 20 kg

Dosen baseras på kroppsvikt. Den ändras när barnet växer. Läkaren kommer att berätta för dig:

- hur många tabletter Kuvan som krävs för en dos
- den mängd vatten som behövs för att blanda en dos Kuvan
- den mängd lösning du behöver ge barnet för hans/hennes ordinerade dos.

Barnet ska dricka lösningen i samband med måltid.

Ge barnet ordinerad mängd lösning inom 15 till 20 minuter efter upplösning. Om du inte kan ge barnet dosen inom 15 till 20 minuter efter upplösning av tabletterna måste du bereda en ny lösning eftersom den oanvända lösningen inte ska användas efter 20 minuter.

Föremål du behöver för att bereda och ge barnets dos av Kuvan

- Det antal tabletter Kuvan som krävs för en dos
- En medicinbägare med markeringar vid 20, 40, 60 och 80 ml
- Ett glas eller en kopp
- En liten sked eller ett rent redskap att röra om med
- Spruta för oral användning med gradering vid varje 1 ml) (10 ml spruta för administrering av volymer upp till 10 ml eller 20 ml spruta för administrering av volymer över 10 ml)

Be läkaren om en medicinbägare för att lösa upp tabletterna och en 10 ml eller 20 ml spruta för oral användning om du inte har dessa.

Steg för att bereda och ta dosen:

- Lägg ordinerat antal tabletter i medicinbägaren. Håll vatten i medicinbägaren enligt läkarens anvisningar (t.ex. läkaren har sagt att du ska använda 20 ml för att lösa upp en tablett Kuvan). Kontrollera att mängden vätska stämmer med den mängd läkaren har angett. Rör om med en liten sked eller ett rent redskap tills tabletterna är upplösta.
- Om läkaren har sagt att du bara ska administrera en del av lösningen, placera spetsen på sprutan för oral användning i medicinbägaren. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp den mängd som din läkare har instruerat dig.
- Överför lösningen genom att långsamt trycka på kolven tills all lösning i sprutan för oral användning har överförts till glaset eller koppen som ska användas för administrering (t.ex. om läkaren har sagt att du ska lösa upp två tabletter Kuvan i 40 ml vatten och administrera 30 ml till barnet, måste du använda 20 ml sprutan två gånger för att dra upp 30 ml (t.ex. 20 ml + 10 ml) lösning och överföra det till glaset eller koppen som ska användas för administrering). Använd en 10 ml spruta för oral användning för administrering av volymer upp till 10 ml eller en 20 ml spruta för administrering av volymer över 10 ml.
- Om barnet är för litet för att dricka ur ett glas eller en kopp kan du ge lösningen via sprutan för oral användning. Dra upp ordinerad volym från lösningen som beretts i läkemedelsbägaren och placera spetsen på sprutan för oral användning i barnets mun. Rikta sprutspetsen mot ena kinden. Tryck långsamt på kolven för att administrera lite i taget, tills all lösning i sprutan är slut.
- Kasta kvarvarande lösning. Ta bort kolven från cylindern på sprutan för oral användning. Tvätta båda delarna på sprutan och medicinbägaren med varmt vatten och låt dem lufttorka. När sprutan är torr sätter du tillbaka kolven i cylindern. Förvara sprutan för oral användning och medicinbägaren fram till nästa användning.

Om du har tagit för stor mängd av Kuvan

Om du tar mer Kuvan än du blivit ordinerad kan du drabbas av biverkningar, exempelvis huvudvärk och yrsel. Kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal om du har tagit mer Kuvan än du blivit ordinerad.

Om du har glömt att ta Kuvan

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta nästa dos vid den vanliga tiden.

Om du slutar att ta Kuvan

Sluta inte använda Kuvan utan att först ha samrått med din läkare, eftersom fenylalaninnivåerna i ditt blod kan stiga.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Ett fåtal fall av allergiska reaktioner (däribland hudutslag och allvarliga reaktioner) har rapporterats. Frekvensen av dem är inte känd (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

Om du har röda, kliande och upphöjda områden på huden (nässelutslag), rinnande näsa, snabb eller ojämn puls, svullnad i tunga och svalg, nysningar, väsande andning, allvarliga andningssvårigheter eller yrsel kan du ha drabbats av en allvarlig allergisk reaktion av läkemedlet. Om du märker dessa tecken ska du kontakta läkare omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

Huvudvärk och rinnande näsa.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Ont i halsen, nästäppa, hosta, diarré, kräkningar, magont, alltför låga nivåer av fenylalanin i blodprov, matsmältningsbesvär och illamående (se avsnitt 2: ”Varningar och försiktighet”).

Biverkningar utan känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Gastrit (inflammation i magslemhinnan), esofagit (inflammation i matstrupens slemhinna).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kuvan ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är sapropterindihydroklorid. Varje tablett innehåller 100 mg sapropterindihydroklorid (vilket motsvarar 77 mg sapropterin).
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), vattenfritt kalciumvätefosfat, krospovidon typ A, askorbinsyra (E300), natriumstearylfumarat och riboflavin (E101).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kuvan 100 mg lösliga tabletter är benvita till ljusgula med ”177” präglat på ena sidan.

Läkemedlet är förpackat i burkar med barnskyddande förslutning om 30, 120 eller 240 lösliga tabletter. Varje burk innehåller ett litet plaströr med torkmedel (kiselgel).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

Tillverkare

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Bipacksedel: Information till patienten

Kuvan 100 mg pulver till oral lösning

sapropterindihydroklorid
(sapropterini dihydrochloridum)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kuvan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Kuvan
3. Hur du tar Kuvan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kuvan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kuvan är och vad det används för

Kuvan innehåller den aktiva substansen sapropterin som är en syntetisk kopia av en kroppsegen substans som kallas tetrahydrobiopterin (BH4). BH4 krävs för att kroppen ska kunna använda aminosyran fenylalanin, för att bilda en annan aminosyra som heter tyrosin.

Kuvan används för att behandla hyperfenylalaninemi (HPA) eller fenylketonuri (PKU) hos patienter i alla åldrar. HPA och PKU orsakas av onormalt höga nivåer av fenylalanin i blodet, vilket kan vara skadligt. Kuvan sänker nivåerna av dessa ämnen hos vissa patienter som svarar på behandling med BH4 och kan därför bidra till att öka den mängd fenylalanin som kan ingå i kosten.

Detta läkemedel används också för att behandla en ärftlig sjukdom som kallas BH4-brist hos patienter i alla åldrar. Sjukdomen innebär att kroppen inte kan producera tillräckligt med BH4. Med mycket låga BH4-nivåer används inte fenylalanin på rätt sätt, och nivåerna av det stiger vilket får skadliga effekter. Genom att ersätta det BH4 som kroppen inte kan producera sänker Kuvan det skadliga överskottet av fenylalanin i blodet och höjer toleransen för fenylalanin i kosten.

2. Vad du behöver veta innan du tar Kuvan

Ta inte Kuvan

- om du är allergisk mot sapropterin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Kuvan, särskilt:

- om du är 65 år eller äldre
- om du har problem med njurar eller lever
- om du blivit sjuk. Läkarkontakt rekommenderas vid sjukdom, eftersom fenylalaninnivåerna i blodet då kan stiga
- om du har krampbenägenhet

När du behandlas med Kuvan kommer din läkare att ta blodprover på dig för att se hur mycket fenylalanin och tyrosin du har i blodet och utifrån det besluta om att ändra dosen av Kuvan eller din kost om så behövs.

Du måste fortsätta med din kostbehandling enligt din läkares rekommendationer. Gör inga koständringar utan att först ha kontaktat din läkare. Även om du tar Kuvan, kan du utveckla svåra neurologiska problem om dina fenylalaninnivåer i blodet inte är väl kontrollerade. Läkaren ska fortsätta kontrollera dina fenylalaninnivåer i blodet ofta under behandling med Kuvan **för att säkerställa att dina fenylalaninnivåer i blodet inte är för höga eller för låga.**

Andra läkemedel och Kuvan

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala särskilt om för läkaren om du tar:

- levodopa (används för behandling av Parkinsons sjukdom)
- läkemedel för behandling av cancer (t.ex. metotrexat)
- läkemedel för behandling av bakteriella infektioner (t.ex. trimetoprim)
- läkemedel som orsakar vidgning (dilatation) av blodkärl (t.ex. glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin, minoxidil).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid kommer din läkare att tala om för dig hur du ska göra för att hålla fenylalaninnivåerna under kontroll. Om dessa inte är strikt kontrollerade innan eller när du blir gravid kan det vara skadligt för dig och för barnet. Din läkare kommer att kontrollera begränsningarna av intaget av fenylalanin i kosten före och under graviditet.

Om den strikta kosten inte ger tillräcklig sänkning av fenylalaninnivåerna i blodet kommer läkaren att överväga om du måste ta detta läkemedel.

Du bör inte ta detta läkemedel om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Kuvan förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Kuvan innehåller kaliumcitrat (E332)

Detta läkemedel innehåller 0,3 mmol (12,6 mg) kalium per dospåse. Detta bör beaktas av patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

3. Hur du tar Kuvan

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Dosering för PKU

Rekommenderad startdos av Kuvan för patienter med PKU är 10 mg per kg kroppsvikt. Ta Kuvan som daglig engångsdos i samband med måltid för att öka upptaget, och vid samma tid varje dag, helst på morgonen. Din läkare kan justera dosen, vanligtvis till mellan 5 och 20 mg per kg kroppsvikt per dag, beroende på ditt tillstånd.

Dosering för BH4-brist

Rekommenderad startdos av Kuvan för patienter med BH4-brist är 2 till 5 mg per kg kroppsvikt. Ta Kuvan med måltid för att öka upptaget. Dela den totala dagliga dygnsdosen i 2 eller 3 doser fördelade över dagen. Din läkare kan justera dosen upp till 20 mg per kg kroppsvikt per dag, beroende på ditt tillstånd.

Tabellen nedan visar ett exempel på hur en korrekt dos räknas ut

Kroppsvikt (kg)	Antal 100 mg dospåsar (dosering 10 mg/kg)	Antal (100 mg) dospåsar (dosering 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8

Tillförsel av läkemedlet

För PKU-patienter ges den totala dygnsdosen en gång per dag vid samma tidpunkt varje dag, helst på morgonen.

För patienter med BH4-brist fördelas den totala dygnsdosen på 2 eller 3 doser över dagen.

Användning för patienter som väger över 20 kg

Säkerställ att du vet vilken dos av Kuvan-pulver som din läkare ordinerat. För högre doser kan din läkare eventuellt också komma att ordinera Kuvan 500 mg pulver för oral lösning. Ta reda på om du endast ska använda Kuvan 100 mg pulver för oral lösning, eller båda dessa styrkor, för att bereda din dos. Öppna dospåsen/dospåsarna endast när du är redo att använda dem.

Beredning av läkemedlet

- Öppna dospåsen/dospåsarna med Kuvan-pulver till oral lösning genom att vika och riva, eller klipp vid den streckade linjen överst till höger på dospåsen.
- Töm innehållet i dospåsen/dospåsarna i 120 ml till 240 ml vatten. När du har löst upp pulvret i vatten måste lösningen ha ett klart, färglöst till gult utseende.

Intag av läkemedlet

- Drink lösningen inom 30 minuter.

Användning för barn med en kroppsvikt upp till 20 kg

Använd endast 100 mg dospåsar för att bereda Kuvan för barn med en kroppsvikt upp till 20 kg.

Dosen baseras på kroppsvikt. Den ändras när barnet växer. Läkaren kommer att berätta för dig:

- hur många 100 mg dospåsar Kuvan som krävs för en dos
- den mängd vatten som behövs för att blanda en dos Kuvan
- den mängd lösning du behöver ge barnet för hans/hennes ordinerade dos.

Barnet ska dricka lösningen i samband med måltid.

Ge barnet ordinerad mängd lösning inom 30 minuter efter upplösning av pulvret. Om du inte kan ge barnet dosen inom 30 minuter efter upplösning av pulvret, måste du bereda en ny lösning eftersom den oanvända lösningen inte ska användas efter 30 minuter.

Föremål du behöver för att bereda och ge barnets dos av Kuvan

- Det antal Kuvan 100 mg dospåsar som krävs för en dos
- En medicinbägare med markeringar vid 20, 40, 60 och 80 ml
- Ett glas eller en kopp
- En liten sked eller ett rent redskap att röra om med
- Spruta för oral användning med gradering vid varje 1 ml) (10 ml spruta för administrering av volymer upp till 10 ml eller 20 ml spruta för administrering av volymer över 10 ml)

Be läkaren om en medicinbägare för att lösa upp pulvret och en 10 ml eller 20 ml spruta för oral användning om du inte har dessa.

Steg för att bereda och ta dosen:

- Lägg ordinerat antal Kuvan 100 mg dospåsar i medicinbägaren. Häll vatten i medicinbägaren enligt läkarens anvisningar (t.ex. läkaren har sagt att du ska använda 20 ml för att lösa upp en dospåse med Kuvan). Kontrollera att mängden vätska stämmer med den mängd läkaren har angett. Rör om med en liten sked eller ett rent redskap tills pulvret löses upp. När du har löst upp pulvret i vatten, måste lösningen ha ett klart, färglöst till gult utseende.
- Om läkaren har sagt att du bara ska administrera en del av lösningen, placera spetsen på sprutan för oral användning i medicinbägaren. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp den mängd som din läkare har instruerat dig.
- Överför lösningen genom att långsamt trycka på kolven tills all lösning i sprutan för oral användning har överförts till glaset eller koppen som ska användas för administrering (t.ex. om läkaren har sagt att du ska lösa upp två Kuvan 100 mg dospåsar i 40 ml vatten och administrera 30 ml till barnet, måste du använda 20 ml sprutan två gånger för att dra upp 30 ml (t.ex. 20 ml + 10 ml) lösning och överföra det till glaset eller koppen som ska användas för administrering). Använd en 10 ml spruta för oral användning för administrering av volymer upp till 10 ml eller en 20 ml spruta för administrering av volymer över 10 ml.
- Om barnet är för litet för att dricka ur ett glas eller en kopp kan du ge lösningen via sprutan för oral användning. Dra upp ordinerad volym från lösningen som beretts i läkemedelsbägaren och placera spetsen på sprutan för oral användning i barnets mun. Rikta sprutspetsen mot ena kinden. Tryck långsamt på kolven för att administrera lite i taget, tills all lösning i sprutan är slut.
- Kasta kvarvarande lösning. Ta bort kolven från cylindern på sprutan för oral användning. Tvätta båda delarna på sprutan och medicinbägaren med varmt vatten och låt dem lufttorka. När sprutan är torr sätter du tillbaka kolven i cylindern. Förvara sprutan för oral användning och medicinbägaren fram till nästa användning.

Om du har tagit för stor mängd av Kuvan

Om du tar mer Kuvan än du blivit ordinerad kan du drabbas av biverkningar, exempelvis huvudvärk och yrsel. Kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal om du har tagit mer Kuvan än du blivit ordinerad.

Om du har glömt att ta Kuvan

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta nästa dos vid den vanliga tiden.

Om du slutar att ta Kuvan

Sluta inte använda Kuvan utan att först ha samrått med din läkare, eftersom fenylalaninnivåerna i ditt blod kan stiga.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Ett fåtal fall av allergiska reaktioner (däribland hudutslag och allvarliga reaktioner) har rapporterats. Frekvensen av dem är inte känd (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

Om du har röda, kliande och upphöjda områden på huden (nässelutslag), rinnande näsa, snabb eller ojämn puls, svullnad i tunga och svalg, nysningar, väsande andning, allvarliga andningssvårigheter eller yrsel kan du ha drabbats av en allvarlig allergisk reaktion av läkemedlet. Om du märker dessa tecken ska du kontakta läkare omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

Huvudvärk och rinnande näsa.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Ont i halsen, nästäppa, hosta, diarré, kräkningar, magont, alltför låga nivåer av fenylalanin i blodprov, matsmältningsbesvär och illamående (se avsnitt 2: ”Varningar och försiktighet”).

Biverkningar utan känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Gastrit (inflammation i magslemhinnan), esofagit (inflammation i matstrupens slemhinna).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kuvan ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på dospåsen och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är sapropterindihydroklorid. Varje dospåse innehåller 100 mg sapropterindihydroklorid (vilket motsvarar 77 mg sapropterin).
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), kaliumcitrat (E332), sukralos (E955), askorbinsyra (E300).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pulvret till oral lösning är klart – benvitt till ljusgult och ligger förpackat i dospåsar. Varje dospåse innehåller 100 mg sapropterindihydroklorid.

Varje kartong innehåller 30 dospåsar.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Bipacksedel: Information till patienten

Kuvan 500 mg pulver till oral lösning

sapropterindihydroklorid
(sapropterini dihydrochloridum)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kuvan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Kuvan
3. Hur du tar Kuvan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kuvan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kuvan är och vad det används för

Kuvan innehåller den aktiva substansen sapropterin som är en syntetisk kopia av en kroppsegen substans som kallas tetrahydrobiopterin (BH4). BH4 krävs för att kroppen ska kunna använda aminosyran fenylalanin, för att bilda en annan aminosyra som heter tyrosin.

Kuvan används för att behandla hyperfenylalaninemi (HPA) eller fenylketonuri (PKU) hos patienter i alla åldrar. HPA och PKU orsakas av onormalt höga nivåer av fenylalanin i blodet, vilket kan vara skadligt. Kuvan sänker nivåerna av dessa ämnen hos vissa patienter som svarar på behandling med BH4 och kan därför bidra till att öka den mängd fenylalanin som kan ingå i kosten.

Detta läkemedel används också för att behandla en ärftlig sjukdom som kallas BH4-brist hos patienter i alla åldrar. Sjukdomen innebär att kroppen inte kan producera tillräckligt med BH4. Med mycket låga BH4-nivåer används inte fenylalanin på rätt sätt, och nivåerna av det stiger vilket får skadliga effekter. Genom att ersätta det BH4 som kroppen inte kan producera sänker Kuvan det skadliga överskottet av fenylalanin i blodet och höjer toleransen för fenylalanin i kosten.

2. Vad du behöver veta innan du tar Kuvan

Ta inte Kuvan

- om du är allergisk mot sapropterin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Kuvan, särskilt:

- om du är 65 år eller äldre
- om du har problem med njurar eller lever
- om du blivit sjuk. Läkarkontakt rekommenderas vid sjukdom, eftersom fenylalaninnivåerna i blodet då kan stiga
- om du har krampbenägenhet

När du behandlas med Kuvan kommer din läkare att ta blodprover på dig för att se hur mycket fenylalanin och tyrosin du har i blodet och utifrån det besluta om att ändra dosen av Kuvan eller din kost om så behövs.

Du måste fortsätta med din kostbehandling enligt din läkares rekommendationer. Gör inga koständringar utan att först ha kontaktat din läkare. Även om du tar Kuvan, kan du utveckla svåra neurologiska problem om dina fenylalaninnivåer i blodet inte är väl kontrollerade. Läkaren ska fortsätta kontrollera dina fenylalaninnivåer i blodet ofta under behandling med Kuvan **för att säkerställa att dina fenylalaninnivåer i blodet inte är för höga eller för låga.**

Andra läkemedel och Kuvan

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala särskilt om för läkaren om du tar:

- levodopa (används för behandling av Parkinsons sjukdom)
- läkemedel för behandling av cancer (t.ex. metotrexat)
- läkemedel för behandling av bakteriella infektioner (t.ex. trimetoprim)
- läkemedel som orsakar vidgning (dilatation) av blodkärl (t.ex. glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin, minoxidil).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är gravid kommer din läkare att tala om för dig hur du ska göra för att hålla fenylalaninnivåerna under kontroll. Om dessa inte är strikt kontrollerade innan eller när du blir gravid kan det vara skadligt för dig och för barnet. Din läkare kommer att kontrollera begränsningarna av intaget av fenylalanin i kosten före och under graviditet.

Om den strikta kosten inte ger tillräcklig sänkning av fenylalaninnivåerna i blodet kommer läkaren att överväga om du måste ta detta läkemedel.

Du bör inte ta detta läkemedel om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Kuvan förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Kuvan innehåller kaliumcitrat (E332)

Detta läkemedel innehåller 1,6 mmol (62,7 mg) kalium per dospåse. Detta bör beaktas av patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

3. Hur du tar Kuvan

Kuvan 500 mg är endast avsett för patienter över 25 kg.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Dosering för PKU

Rekommenderad startdos av Kuvan för patienter med PKU är 10 mg per kg kroppsvikt. Ta Kuvan som daglig engångsdos i samband med måltid för att öka upptaget, och vid samma tid varje dag, helst på morgonen. Din läkare kan justera dosen, vanligtvis till mellan 5 och 20 mg per kg kroppsvikt per dag, beroende på ditt tillstånd.

Dosering för BH4-brist

Rekommenderad startdos av Kuvan för patienter med BH4-brist är 2 till 5 mg per kg kroppsvikt. Ta Kuvan med måltid för att öka upptaget. Dela den totala dagliga dygnsdosen i 2 eller 3 doser fördelade över dagen. Din läkare kan justera dosen upp till 20 mg per kg kroppsvikt per dag, beroende på ditt tillstånd.

Tillförsel av läkemedlet

För PKU-patienter ges den totala dygnsdosen en gång per dag vid samma tidpunkt varje dag, helst på morgonen.

För patienter med BH4-brist fördelas den totala dygnsdosen på 2 eller 3 doser över dagen.

Säkerställ att du vet vilken dos av Kuvan-pulver som din läkare ordinerat. För att dosen ska bli exakt kan din läkare eventuellt också komma att ordinera Kuvan 100 mg pulver för oral lösning. Ta reda på om du endast ska använda Kuvan 500 mg pulver för oral lösning, eller båda dessa styrkor, för att bereda din dos. Öppna dospåsen/dospåsarna endast när du är redo att använda dem.

Beredning av läkemedlet:

- Öppna dospåsen/dospåsarna med Kuvan-pulver till oral lösning genom att vika och riva, eller klipp vid den streckade linjen överst till höger på dospåsen.
- Töm innehållet i dospåsen/dospåsarna i 120 ml till 240 ml vatten. När du har löst upp Kuvan-pulver i vatten, måste lösningen ha ett klart, färglöst till gult utseende.

Intag av läkemedlet

- Drink lösningen inom 30 minuter.

Om du har tagit för stor mängd av Kuvan

Om du tar mer Kuvan än du blivit ordinerad kan du drabbas av biverkningar, exempelvis huvudvärk och yrsel. Kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal om du har tagit mer Kuvan än du blivit ordinerad.

Om du har glömt att ta Kuvan

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta nästa dos vid den vanliga tiden.

Om du slutar att ta Kuvan

Sluta inte använda Kuvan utan att först ha samrått med din läkare, eftersom fenyylalaninnivåerna i ditt blod kan stiga.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Ett fåtal fall av allergiska reaktioner (däribland hudutslag och allvarliga reaktioner) har rapporterats. Frekvensen av dem är inte känd (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

Om du har röda, kliande och upphöjda områden på huden (nässelutslag), rinnande näsa, snabb eller ojämn puls, svullnad i tunga och svalg, nysningar, väsande andning, allvarliga andningssvårigheter eller yrsel kan du ha drabbats av en allvarlig allergisk reaktion av läkemedlet. Om du märker dessa tecken ska du kontakta läkare omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

Huvudvärk och rinnande näsa.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Ont i halsen, nästäppa, hosta, diarré, kräkningar, magont, alltför låga nivåer av fenylalanin i blodprov, matsmältningsbesvär och illamående (se avsnitt 2: ”Varningar och försiktighet”).

Biverkningar utan känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Gastrit (inflammation i magslemhinnan), esofagit (inflammation i matstrupens slemhinna).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kuvan ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på dospåsen och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är sapropterindihydroklorid. Varje dospåse innehåller 500 mg sapropterindihydroklorid (vilket motsvarar 384 mg sapropterin).
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), kaliumcitrat (E332), sukralos (E955), askorbinsyra (E300).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pulvret till oral lösning är klart – benvitt till ljusgult och ligger förpackat i dospåsar. Varje dospåse innehåller 500 mg sapropterindihydroklorid.

Varje kartong innehåller 30 dospåsar.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.