

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kuvan 100 mg разтворими таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка разтворима таблетка съдържа 100 mg сапроптерин дихидрохлорид (еквивалентни на 77 mg сапроптерин).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтворими таблетки.

Белезникави до светложълти разтворими таблетки с отпечатан надпис “177” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Kuvan е предназначен за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) при възрастни и деца на възраст най-малко 4 години с фенилкетонурия (ФКУ), които са показали отговор на терапията (вж. точка 4.2).

Kuvan е предназначен също за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) при възрастни и деца с тетраhydrobioптериново (ВН4) дефицит, които са показали отговор на терапията (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Kuvan трябва да се започне и да се следи от лекар с достатъчно опит в лечението на ФКУ и ВН4 дефицит. Kuvan трябва да се приема с храната като еднократна дневна доза, по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутрин.

Необходимо е да се следи активно за приема на фенилаланин и на общото количество белтъци с храната, докато пациентите приемат Kuvan, с оглед осигуряване на адекватен контрол на фенилаланиновите нива в кръвта и на хранителния баланс.

Тъй като хиперфенилаланинемията (ХФА) вследствие на дефицит на ФКУ или ВН4 е хронично състояние, след доказването на отговор Kuvan е предназначен за продължителна употреба. Съществуват обаче твърде малко данни за продължителна употреба на Kuvan.

Дозировка

Kuvan се предлага под формата на таблетки от 100 mg. Изчислената дневна доза на базата на телесното тегло трябва да се закръгли до най-близките 100 mg и да се приложи съответния брой таблетки. Например при изчислена доза от 401 до 450 mg закръглянето трябва да бъде до 400 mg и да се приемат 4 таблетки за всяка доза. Изчислена доза от 451 mg до 499 mg трябва да се закръгли на 500 mg и с всяка доза да се приемат 5 таблетки.

ФКУ

Началната доза на Kuvan при възрастни и деца с ФКУ е 10 mg/kg телесно тегло веднъж дневно. Дозата се адаптира обикновено между 5 и 20 mg/kg/дневно, за постигане и поддържане на

съответни нива на фенилаланина в кръвта съгласно предварително зададените от лекаря стойности.

ВН4 дефицит

Началната доза на Kuvan при възрастни и деца с ВН4 дефицит е 2 до 5 mg/kg телесно тегло веднъж дневно. Дозите могат да бъдат променяни до 20 mg/kg/дневно. Може да се наложи разделяне на цялата дневна доза на 2 или 3 приема в рамките на деня за оптимизиране на терапевтичния ефект.

Определяне на отговора

От изключително значение е възможно най-ранното начало на терапията с Kuvan с оглед предотвратяване на появата на необратими клинични прояви на неврологични смущения при децата и когнитивни дефицити и психиатрични нарушения при възрастните пациенти, поради трайно повишените нива на фенилаланина в кръвта.

Отговорът на терапията се определя чрез намаляване на нивото на фенилаланина в кръвта след терапия с Kuvan. Изследванията на фенилаланиновите нива в кръвта трябва да се проведат преди започване на терапията и една седмица след лечение с Kuvan при препоръчаната начална доза. Ако се наблюдава незадоволително намаляване на нивата на фенилаланина в кръвта, дозата на Kuvan може да бъде увеличавана всяка седмица до максимум 20 mg/kg/дневно с продължаващо ежеседмично изследване на нивата на фенилаланина в кръвта за период от един месец. През цялото време приемът на фенилаланин с храната трябва да се задържа на постоянно ниво.

Като задоволителен се определя отговор, който води до $\geq 30\%$ намаление на нивото на фенилаланина в кръвта или до достигане на терапевтичните цели за нивото на фенилаланина в кръвта, зададени за отделния пациент от лекуващия лекар. Пациентите, които не успяват да достигнат това ниво на отговор в рамките на описания едномесечен пробен период, трябва да се смятат за неповлияващи се от лечението и не трябва да бъдат лекувани с Kuvan.

След установяване на отговор към Kuvan дозата може да се адаптира в рамките на 5 до 20 mg/kg/дневно в зависимост от отговора към терапията.

Препоръчва се изследване нивата на фенилаланина и тирозина в кръвта една или две седмици след всяка промяна на дозата и честото им проследяване след това. Пациентите на терапия с Kuvan трябва да спазват диета с ограничен прием на фенилаланин и да се подлагат на периодична оценка на клиничното им състояние (напр. проследяване на кръвните нива на фенилаланина и тирозина, прием на хранителни вещества и психомоторно развитие).

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат като еднократна дневна доза с храната, с цел подобряване на абсорбцията и по едно и също време на денонощието, за предпочитане сутрин.

Пациентите трябва да бъдат предупредени да не поглъщат капсулата със сушителя, който се намира в бутилката.

Указаният брой таблетки трябва да се поставят в чаша с вода и да се разбъркат до пълното им разтваряне. Това може да отнеме до няколко минути. Ако искате да разтворите таблетките по-бързо, можете първо да ги смачкате. В разтвора може да се забележи наличие на твърди частици с малки размери, но това няма отношение към ефективността на лекарствения продукт. Разтворът трябва да бъде погълнат в рамките на 15–20 минути.

За дози под 100 mg, една таблетка трябва да се разтвори в 100 ml вода и да се приложи обема разтвор, който съответства на предписаната доза. Необходимо е да се използва точно измерващо средство с подходящо градуиране, за да се приложи съответния обем от разтвора.

Възрастни

Таблетките трябва да се поставят в стъклена или порцеланова чаша със 120 до 240 ml вода и да се разбъркват, докато се разтворят.

Педиатрични пациенти

Таблетките трябва да се поставят в стъклена или порцеланова чаша с не повече от 120 ml вода и да се разбъркват, докато се разтворят.

Промяна на дозата

Терапията с Kuvan може да доведе до намаляване на фенилаланиновите нива в кръвта под желаните терапевтични стойности. Може да се наложи промяна в дозата на сапроптерина или количеството фенилаланин, приеман с храната, с цел достигане и поддържане на нива на фенилаланина в кръвта в рамките на желаните терапевтични стойности.

Нивата на фенилаланина и тирозина в кръвта трябва да се изследват, особено при децата, една до две седмици след всяка промяна в дозата и след това често да се проследяват под ръководството на лекуващия лекар.

Ако по време на терапията с Kuvan се наблюдава недостатъчен контрол на нивата на фенилаланина в кръвта, трябва да се преразгледа как пациентът спазва предписаното лечение и диета преди промяна в дозата на Kuvan.

Прекратяване на терапията с Kuvan трябва да става само под лекарско наблюдение. Може да се наложи по-често проследяване, тъй като е възможно да се повишат нивата на фенилаланина в кръвта. Може да се наложи промяна в хранителния режим с цел задържане нивата на фенилаланина в кръвта в желаните терапевтични граници.

Специални групи пациенти

Kuvan не е проучван специално при деца под 4-годишна възраст (вж. точка 5.1).

Липсват данни за безопасността и ефикасността на Kuvan при пациенти над 65-годишна възраст. Да се подхожда внимателно при предписване на препарата на пациенти в старческа възраст.

Липсват данни за безопасността и ефикасността на Kuvan при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност. Да се подхожда внимателно при предписване на препарата на такива пациенти.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите на терапия с Kuvan трябва да спазват диета с ограничен прием на фенилаланин и да преминават през периодична оценка на клиничното им състояние (напр. проследяване на кръвните нива на фенилаланина и тирозина, прием на хранителни вещества и психомоторно развитие).

Продължителната или повтаряща се дисфункция на метаболитния път фенилаланин-тирозин-дихидрокси-L-фенилаланин (DOPA) може да доведе до недостатъчен синтез на белтъци и невротрансмитери в организма. Продължителната експозиция на ниски нива на фенилаланин и тирозин в кръвта в кърмаческа възраст се свързва с нарушения в развитието на нервната система. Необходима е активна намеса за поддържане на приема на фенилаланин и на протеини с храната по време на терапията с Kuvan с оглед осигуряване на адекватен контрол на кръвните нива на фенилаланина и тирозина и хранителния баланс.

По време на заболяване се препоръчва консултация с лекар, тъй като нивото на фенилаланина в кръвта може да се повиши.

Информацията относно дълготрайното приложение на Kuvan е ограничена.

Препоръчва се внимателно прилагане на сапроптерин при пациенти с предразположение към гърчове. В хода на клинични проучвания на пациенти с ВН4 дефицит, лекувани с препарата сапроптерин, се наблюдават гърчове и изостряне на гърчовата симптоматика. При клиничните проучвания на Kuvan при пациенти с фенилкетонурия подобни явления не са наблюдавани.

Сапроптерин трябва да се прилага внимателно при пациенти, които получават едновременна терапия с леводопа, тъй като комбинираната терапия със сапроптерин може да доведе до повишена възбудимост и раздразнителност.

Специални групи пациенти

Kuvan не е проучван специално при деца под 4-годишна възраст (вж. точка 5.1).

Липсват данни за безопасността и ефикасността на Kuvan при пациенти над 65-годишна възраст. Да се предписва с повишено внимание на пациенти в старческа възраст.

Липсват данни за безопасността и ефикасността на Kuvan при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания на взаимодействията.

Въпреки че не са правени проучвания за ефекта от едновременното въвеждане на инхибитори на дихидрофолатредуктазата (напр. метотрексат, триметоприм), съществува вероятност тези препарати да окажат влияние върху метаболизма на ВН4. Препоръчва се внимание при прилагане на Kuvan едновременно с тези препарати.

ВН4 е кофактор на синтетазата на азотния оксид. Препоръчва се внимателно прилагане на Kuvan едновременно с препарати, които предизвикват вазодилатация, включително и тези с локално приложение, посредством повлияване на метаболизма или действието на азотния оксид (NO), включително класически NO-донори (напр. глицерил тринитрат (GTN), изосорбид динитрат (ISDN), нитропрусид натрий (SNP), молсидомин, инхибитори на фосфодиестеразата тип 5 (PDE-5) и миноксидил.

Kuvan трябва да се прилага внимателно при пациенти, които се лекуват с леводопа, тъй като това може да доведе до повишена възбудимост и раздразнителност.

4.6 Бременност и кърмене

За Kuvan няма клинични данни за случаи на експозиция по време на бременност. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие.

Майчините нива на фенилаланина в кръвта подлежат на строг контрол преди и по време на бременността. Липсата на стриктен контрол върху майчините фенилаланинови нива преди и по време на бременността може да навреди на майката и на плода. Ограничаване на приемания с храната фенилаланин под лекарски надзор преди и по време на бременността е терапия на първи избор при тази група пациенти.

Към прилагане на Kuvan трябва да се прибегва само ако строгият контрол на диетата не води до достатъчно намаляване на нивата на фенилаланина в кръвта. На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Не е известно дали сапроптерин или неговите метаболити се излъчват в майчината кърма. Kuvan не трябва да се прилага по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции се наблюдават при приблизително 35% от 579-те пациенти, лекувани със сапроптерин дихидрохлорид (5 до 20 mg/kg/ден) в хода на клиничните проучвания на Kuvan. Най-често съобщаваните събития са главоболие и хрема.

В хода на пилотните клинични проучвания на Kuvan са идентифицирани следните нежелани реакции:

Нежеланите лекарствени реакции се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). В рамките на всяка група нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органна класификация	Много чести	Чести
Нарушения на нервната система	главоболие	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	хрема	Болки във фаринкса и ларинкса Назална конгестия Кашлица
Стомашно-чревни нарушения		Диария Повръщане Болки в корема
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипофенилаланинемия

Допълнителна информация

Ребаунд ефект, дефиниран като повишаване нивата на фенилаланина в кръвта над тези, регистрирани преди започване на терапията, може да възникне при спиране на лечението.

4.9 Предозиране

Съобщава се за случаи на главоболие и замаяност след прием на сапроптерин дихидрохлорид над препоръчаната максимална доза от 20 mg/kg/дневно. Терапията при предозиране трябва да се определя от симптомите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Метаболитни продукти и средства за храносмилателния тракт, АТС код: A16AX07

Механизъм на действие

Хиперфенилаланинемията (НРА) се диагностицира като патологично повишаване нивата на фенилаланина в кръвта и обикновено се причинява от автозомно-рецесивни мутации в гените, кодиращи ензима фенилаланинхидроксилаза (при фенилкетонурия, ФКУ) или ензимите, ангажирани в биосинтеза или регенерацията на 6R-тетрахидробиптерин (6R-ВН4) (при ВН4 дефицит). С понятието ВН4 дефицит се означават група нарушения, причинявани от мутации или делеции на гените, кодиращи един от петте ензима, участващи в биосинтеза или рециклирането на ВН4. И в двата случая фенилаланинът не може ефективно да бъде трансформиран в аминокиселината тирозин, което води до повишени нива на фенилаланина в кръвта.

Сапроптерин е синтетичен аналог на природния продукт 6R-ВН4, който представлява кофактор на хидроксилазите за фенилаланин, тирозин и триптофан.

Причината за прилагането на Kuvan при пациенти с ФКУ, поддаващи се на отговор към ВН4, е да повиши активността на дефектната фенилаланинхидроксилаза и по този начин да ускори или запази оксидативния метаболизъм на фенилаланина, който е достатъчен за намаляване или поддържане на фенилаланиновите нива в кръвта, да предотврати или намали по-нататък натрупването на фенилаланин и да завиши поносимостта към приема на фенилаланин с храната. Причината за прилагането на Kuvan при пациенти с ВН4-дефицит е попълване на дефицитните нива на ВН4, като по този начин се възстановява активността на фенилаланин-хидроксилазата.

Клинична ефикасност

Фаза III на Програмата за клинично разработване на Kuvan включва две рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания върху пациенти с фенилкетонурия. Резултатите от тези изследвания разкриват ефективността на Kuvan за намаляване на нивата на фенилаланина в кръвта и увеличаване на поносимостта към прием на фенилаланин с храната.

При 88 пациенти с недостатъчно контролирана фенилкетонурия, които при скрининга са със завишени нива на фенилаланин в кръвта, приемът на сапроптерин дихидрохлорид в доза 10 mg/kg/ден води до значително намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта в сравнение с плацебо. Изходните нива на фенилаланин в кръвта при групата с Kuvan и плацебо групата са сходни, със средна стойност \pm SD изходни нива на фенилаланин в кръвта съответно от $842,7 \pm 299,6 \mu\text{mol/L}$ и $888,3 \pm 323,1 \mu\text{mol/L}$. Средното намаление \pm SD от изходното ниво в нивото на фенилаланин в кръвта в края на 6-седмичния период на проучването е $235,9 \pm 257,0 \mu\text{mol/L}$ за пациентите със сапроптерин (n=47) в сравнение с повишаване от $2,9 \pm 239,5 \mu\text{mol/L}$ при плацебо групата (n=41) ($p < 0,001$). При пациентите с изходни нива на фенилаланин в кръвта $\geq 600 \mu\text{mol/L}$, 41,9% (13/31) от лекуваните със сапроптерин и 13,2% (5/38) от получаващите плацебо са с нива на фенилаланин в кръвта $< 600 \mu\text{mol/L}$ в края на 6-седмичния период на проучването ($p = 0,012$).

В отделно 10-седмично плацебо контролирано проучване 45 пациенти с фенилкетонурия с нива на фенилаланин в кръвта, контролирани с помощта на стабилна фенилаланин-рестриктивна диета (фенилаланин в кръвта $\leq 480 \mu\text{mol/L}$ при включване в проучването), са рандомизирани в съотношение 3:1 за лечение със сапроптерин дихидрохлорид в доза 20 mg/kg/ден (n=33) или прием на плацебо (n=12). След третата седмица на терапия със сапроптерин дихидрохлорид

20 mg/kg/дневно се наблюдава значително намаляване на нивото на фенилаланин в кръвта; средното \pm SD намаление от изходното ниво за стойностите на фенилаланин в кръвта в рамките на тази група е $148,5 \pm 134,2 \mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$). След края на третата седмица пациентите от групата със сапроптерин и плацебо групата продължават фенилаланин-рестриктивната диета, а приемът на фенилаланин с храната е увеличен или намален с помощта на стандартни фенилаланинови добавки, с цел поддържане стойности на фенилаланина в кръвта $< 360 \mu\text{mol/L}$. Наблюдава се съществено различие в поносимостта към приемания с храната фенилаланин в групата на терапия със сапроптерин в сравнение с плацебо групата. Средното \pm SD нарастване на поносимостта на приемания с храната фенилаланин е $17,513 \pm 13,268 \text{ mg/kg/дневно}$ за групата на терапия със сапроптерин дихидрохлорид при доза 20 mg/kg/дневно, в сравнение с $3,259 \pm 5,291 \text{ mg/kg/дневно}$ за плацебо групата ($p = 0,006$). За групата на терапия със сапроптерин средната \pm SD обща поносимост към приемания с храната фенилаланин е $38,406 \pm 21,606 \text{ mg/kg/ден}$ по време на терапия със сапроптерин дихидрохлорид при доза 20 mg/kg/ден, в сравнение с $15,660 \pm 7,159 \text{ mg/kg/ден}$ преди терапията.

Педиатрични пациенти

Kuvan не е проучван специално при деца под 4-годишна възраст въпреки съществуващите данни от публикуваната литература, че повече от 600 деца на възраст от 0 до 4 години с ФКУ са били подложени на терапия с нерегистриран препарат на ВН4, включително и най-малко 35 деца, получавали терапия ≥ 2 месеца. Използваната максимална доза е била 20 mg/kg телесно тегло.

Направени са ограничен брой проучвания при пациенти под 4-годишна възраст с ВН4 дефицит, при които е използван друг препарат на същото активно вещество (сапроптерин) или нерегистриран препарат на ВН4.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Сапроптерин се абсорбира след перорално приложение на разтворената таблетка и достига максимална концентрация в кръвта (C_{max}) 3 до 4 часа след приемане на дозата на гладно. Скоростта и степента на абсорбция на сапроптерин се повлиява от приема на храна. Абсорбцията на сапроптерин е по-висока след прием на висококалорична храна, с високо съдържание на мазнини, в сравнение с прием на гладно, 4 до 5 часа след приемането води до достигане средно на 40-85% по-високи максимални концентрации в кръвта.

Абсолютната бионаличност или бионаличността при хора след прием през устата остава неизвестна.

Разпределение

В хода на неклинични проучвания сапроптерин се разпределя предимно в бъбреците, надбъбречните жлези и черния дроб, съгласно измерените концентрации на общия или намаления биоптерин. При плъхове след въвеждане на маркиран с радиоактивен изотоп сапроптерин радиоактивността преминава във фетусите. При плъхове се наблюдава излъчване на общия биоптерин в млякото след интравенозно въвеждане. При пероралното въвеждане обаче не се наблюдава нарастване на концентрациите на общия биоптерин нито във фетусите, нито в млякото при плъхове след прием през устата на 10 mg/kg сапроптерин дихидрохлорид.

Биотрансформация

Сапроптерин дихидрохлорид се метаболизира основно в черния дроб до дихидробиоптерин и биоптерин. Тъй като сапроптерин дихидрохлорид е синтетичен вариант на срещания в природата 6R-ВН4, може логично да се очаква да претърпява същия метаболизъм, включително и регенериране на 6R-ВН4.

Елиминиране

След интравенозно въвеждане при плъхове сапроптерин дихидрохлорид се екскретира основно чрез урината. След перорален прием излъчването е предимно с фецеса, като малка част се екскретира и с урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност (ЦНС, дихателна, сърдечно-съдова и пикочно-полова системи) и репродуктивна токсичност.

Повишена честота на измененията в бъбречната хистоморфология (базофилия на събирателните каналчета) се наблюдава при плъхове след хроничен перорален прием на сапроптерин дихидрохлорид, при експозиции, равни на или малко по-високи от максимално препоръчаната доза при хора.

Сапроптерин е със слаба мутагенна активност в бактериалните клетки, а при клетките на белия дроб и яйчниците на китайски хамстер се наблюдава увеличаване на хромозомните аберации. Все пак обаче сапроптерин не проявява генотоксичност при *in vitro* теста с човешки лимфоцити, както и при *in vivo* micronucleus теста при мишки.

При проучване върху карциногенността при мишки при дози до 250 mg/kg/ден (12,5 до 50 пъти надхвърлящи терапевтичния дозов интервал при хората) не се наблюдава туморогенна активност.

Повръщане се наблюдава както в проучванията за фармакологичната безопасност, така и за токсичността при многократно прилагане. Смята се, че повръщането е свързано с рН на разтвора, съдържащ сапроптерин.

Няма категорични данни за тератогенно действие при плъхове и зайци при прилагане на дози, приблизително 3 и 10 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза при хора, изчислени на базата на телесната повърхност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Кросповидон тип А
Аскорбинова киселина (E300)
Натриев стеарилфумарат
Рибофлавин (E101)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25° C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Полиетиленова (HDPE) бутилка с висока плътност и с капачка, защитена срещу отваряне от деца. Бутилките са запечатани с алуминиева обкатка. Всяка бутилка Kuvan съдържа малък пластмасова капсула със сушител (силикагел).

Всяка бутилка съдържа 30, 120 или 240 таблетки.

1 бутилка в картонена опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Предпазни мерки при работа

Предупреждавайте пациентите да не поглъщат сушителя, поставен в бутилката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/0/00/000/001

EU/0/00/000/002

EU/0/00/000/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е представена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ
НА ПАРТИДИ**

- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**А. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Merck KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Германия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

План за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, описана във версия 4.0, представена в Модул 1.8.1. на Заявлението за разрешаване за употреба, която да функционира преди пускането на продукта на пазара и докато е на пазара.

План за управление на риска

ПРУ се задължава да извърши посочените подробно в Плана за лекарствена безопасност изпитвания и допълнителни дейности, свързани с лекарствената безопасност, съгласно версия 1.3 на Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2. на Заявлението за разрешаване за употреба и всички следващи актуализации на ПУР, съгласувани със СНМР.

Според Указание на СНМР относно Системите за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да бъде подаден едновременно със следващия Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това, актуализиран ПУР трябва да бъде подаден:

- Когато се получи нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- В рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- При поискване от ЕМЕА.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ВЪРХУ ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kuvan 100 mg разтворими таблетки
Сапроптерин дихидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка разтворима таблетка съдържа 100 mg сапроптерин дихидрохлорид (еквивалентни на 77 mg сапроптерин).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 разтворими таблетки
120 разтворими таблетки
240 разтворими таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорална употреба след разтваряне.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Всяка бутилка Kuvan съдържа малък пластмасова капсула със сушител (силикагел). Не поглъщайте флакона, нито съдържанието му.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 25°C.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/0/00/000/001
EU/0/00/000/002
EU/0/00/000/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

kuvan

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Kuvan 100 mg разтворими таблетки

Сапроптерин дихидрохлорид

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Kuvan и за какво се използва
2. Преди да приемете Kuvan
3. Как да приемате Kuvan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kuvan
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА KUVAN И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Kuvan е синтетичен аналог на вещество, което се среща в човешкия организъм и което се нарича тетраhydroбиоптерин (BH4). Организмът се нуждае от BH4, за да усвои аминокиселината фенилаланин с цел да изгради друга аминокиселина, наречена тирозин.

Kuvan се използва за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) или фенилкетонурия (ФКУ) вследствие на по-високи от нормалните нива на фенилаланин в кръвта, които могат да предизвикат увреждания. Kuvan намалява тези нива при някои пациенти, които се повлияват от лечение с BH4, и може да увеличи количеството фенилаланин, който може да бъде приеман с храната.

Kuvan се използва и за лечение на наследствено заболяване, известно като BH4 дефицит, при което организмът не може да произведе достатъчно количество BH4. Поради много ниските нива на BH4 фенилаланинът не може да се използва правилно и неговите нива нарастват до патологични размери. Като замества именно молекулата BH4, която организмът не може да произведе, Kuvan намалява вредата от прекалено високите нива на фенилаланина в кръвта и увеличава поносимостта към приема на фенилаланин с храната.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ KUVAN

Не приемайте Kuvan

Ако сте алергични (свръхчувствителни) към сапроптерин или към някоя от останалите съставки на Kuvan.

Обърнете специално внимание при употребата на Kuvan

Трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако:

- на Вашето дете, което е на възраст до 4 години, е предписан Kuvan
- Вие сте на 65 или повече години
- имате проблеми с бъбреците или черния дроб

- в момента имате заболяване; препоръчва се консултация с лекар по време на боледуване, тъй като нивата на фенилаланина в кръвта могат да нараснат
- имате предразположение към гърчове
- използвате някои от лекарствата, изброени по-долу в списъка „Прием на други лекарства“.

Докато приемате Kuvan, Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да проверява нивата на фенилаланин и тирозин в нея, и може да прецени да промени или дозата на Kuvan, или диетата Ви, ако е необходимо.

Трябва да продължавате с диетата както Ви е препоръчал лекарят. Не променяйте начина си на хранене, без да се консултирате с Вашия лекар.

Прием на други лекарства

Трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако приемате:

- леводопа (използван за лечение на Паркинсонова болест)
- инхибитори на дихидрофолат редуктазата (напр. метотрексат, триметоприм)
- лекарства, причиняващи вазодилатация, включително и такива за местно приложение, чрез повлияване на метаболизма или действието на азотния оксид (NO), в това число и класически донори на NO (като глицерил тринитрат (GTN), изосорбид динитрат (ISDN), нитропрусид натрий (SNP) и молсидомин, инхибитори на фосфодиестеразата тип 5 (PDE-5) и миноксидил.

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Прием на Kuvan с храни и напитки

Kuvan трябва да се приема с храната по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутрин.

Бременност и кърмене

Няма информация за Kuvan по време на бременност при хора. Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни въздействия по отношение на бременността, развитието на зародиша/плода, раждането или развитието след раждането.

Ако нивата на фенилаланин на майката не се контролират строго преди и по време на бременността, това може да има вредно въздействие върху майката и плода. В случай на забременяване Вашият лекар ще Ви обясни как правилно да контролирате нивата на фенилаланина. При пациенти от тази група ограничаването на приема на фенилаланин с храната под лекарски надзор преди и по време на бременността е първо средство на избор. Прилагане на Kuvan може да се обсъжда само ако строгото спазване на диетата не намалява в достатъчна степен нивата на фенилаланина в кръвта.

Непременно информирайте Вашия лекар, ако сте бременна или кърмите, или ако възнамерявате да забременеете или да започнете да кърмите. Не трябва да приемате Kuvan, ако кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Не се очаква Kuvan да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ KUVAN

Винаги приемайте Kuvan точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Дозировка

ФКУ

Началната доза на Kuvan при възрастни и деца с ФКУ е 10 mg за всеки kg телесно тегло. Приемайте разтворимите таблетки като еднократна дневна доза за повишаване на абсорбцията и по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутринта. Вашият лекар може да адаптира дозата Ви, обикновено между 5 и 20 mg на kg телесно тегло дневно, в зависимост от Вашето състояние.

ВН4 дефицит

Началната доза на Kuvan при възрастни и деца с ВН4 дефицит е 2 до 5 mg/kg телесно тегло. Приемайте разтворимите таблетки като еднократна дневна доза за повишаване на абсорбцията и по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутринта. Вашият лекар може да адаптира дозата Ви до 20 mg на kg телесно тегло дневно в зависимост от Вашето състояние. Може да се наложи разделяне на цялата дневна доза на 2 или 3 приема в рамките на деня за постигане на най-добрия терапевтичен ефект.

На таблицата по-долу е посочен пример за изчисляване на подходящата доза:

Телесно тегло (kg)	Брой таблетки (Kuvan в доза 10 mg/kg)	Брой таблетки (Kuvan в доза 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Начин на приемане

Възрастни

Поставете таблетките в стъклена или порцеланова чаша (120 до 240 ml), пълна с вода, и разбъркайте, докато се разтворят.

Деца

Предписаният брой таблетки трябва да се сложат в стъклена или порцеланова чаша (до 120 ml), пълна с вода, и да се разбъркат, докато се разтворят.

При дози под 100 mg една таблетка трябва да се разтвори в 100 ml вода. Вашият лекар ще Ви посъветва как да приложите само известен обем от разтвора в съответствие с подходящата доза. За целта трябва да се използва точно измерващо средство с подходящо градуиране.

Може да минат няколко минути, преди таблетките да се разтворят. Ако искате разтварянето да протече по-бързо, можете да смачкате таблетките. Може да забележите малки частици в разтвора, но те не повлияват ефективността на лекарствения продукт. Приемайте разтворения препарат Kuvan с храната, по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутрин, в рамките на 15-20 минути.

Внимавайте да не погълнете капсулата със сушителя, който се намира в бутилката.

Ако сте приели повече от необходимата доза Kuvan

Ако приемете повече от предписаното количество Kuvan, може да получите нежелани реакции, които могат да включват главоболие и замаяност. Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемете повече от предписаното количество Kuvan.

Ако сте пропуснали да приемете Kuvan

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Kuvan

Не спирайте да приемате Kuvan, без предварително да сте обсъдили това с Вашия лекар, тъй като нивата на фенилаланина в кръвта могат да нараснат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Kuvan може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Честотата на нежеланите реакции се определят, както следва:

- много чести: проявяват се при повече от 1 на 10 потребители
- чести: засягат между 1 и 10 на 100 потребители
- нечести: засягат между 1 и 10 на 1 000 потребители
- редки: засягат между 1 и 10 на 10 000 потребители
- много редки: засягат по-малко от 1 на 10 000 потребители
- неизвестни: честотата не може да бъде определена от наличните данни.

Много чести нежелани реакции : главоболие и хрема.

Чести нежелани реакции: възпалено гърло, запушен нос, кашлица, диария, повръщане, стомашни болки и твърде ниски нива на фенилаланин при изследване на кръвта.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ KUVAN

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Kuvan след изтичане на срока на годност, отбелязан върху бутилката и кутията след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява при температура под 25° C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Kuvan

- Активното вещество е сапроптерин дихидрохлорид. Всяка таблетка съдържа 100 mg сапроптерин дихидрохлорид (еквивалентни на 77 mg сапроптерин).
- Другите съставки са манитол (E421), безводен калциев хидрогенфосфат, кросповидон тип А, аскорбинова киселина (E300), натриев стеарилфумарат и рибофлавин (E101).

Как изглежда Kuvan и какво съдържа опаковката

Kuvan се предлага под формата на разтворими таблетки. Разтворимите таблетки са белезникави до бледожълти на цвят и имат надпис „177” от едната страна.

Препаратът се предлага в бутилки със запушалки, защитени срещу отваряне от деца, от по 30, 120 или 240 разтворими таблетки. Всяка бутилка съдържа малка пластмасова капсула със сушител (силикагел).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Merck KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

България

MERCK d.o.o.
Dunajska cesta 119
SI 1000 Любляна, Словения
Тел: +386 1 560 3 800

Magyarország

Merck Kft.
Bocskai út 134-146.
H-1113 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Zděbradská 72
CZ-251 01 Říčany- Jazlovice
Tel. +420 323619211

Malta

Cherubino Ltd
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

E. Merck AB
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Nederland

Serono Benelux BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +31-20-6582800

Deutschland

Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono
Esindaja
C/o Ares Trading SA Baltic States
Zamenhofo 11-3, LT-44287
Kaunas, Leedu
Tel: +370 37320603

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck Farma y Química, S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Lipha Santé s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Gróco ehf.
Þverholti 14
IS-105 Reykjavík
Sími: +354-568-8533

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Norge

Merck Serono Norge
Luhrtoppen 2
1470 Lørenskog
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: +43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
02-486 Warszawa
Polska
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Dunajska cesta 119
SI-1000 Lubliana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Dunajska cesta 119
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tuhovská 3
SK-831 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FI-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Κύπρος

Akis Panayiotou & Son Ltd
Γιάννου Κρασιδιώτη 4
CY-225 78, Λευκωσία
Τηλ: +357-22677038

Sverige

E. Merck AB
S-195 87 Stockholm
Tel: +46-8-562 445 00

Latvija

Merck Serono
Pārstāvniecība
C/o Ares Trading SA Baltic States
Zamenhofo 11-3,
LT-44287 Kauņa, Lietuva
Tel: +370 37320603

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
Tel: +44-20 8818 7200

Lietuva

Merck Serono
Atstovybė
C/o Ares Trading SA Baltic States
Zamenhofo 11-3,
LT-44287 Kaunas
Tel: +370 37320603

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu>. Там са посочени и линкове към други уебсайтове, където можете да намерите информация за редки заболявания и методи на лечение.