

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kuvan 100 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Sapropterindihydrochlorid (entsprechend 77 mg Sapropterin).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette zum Herstellen einer Lösung zum Einnehmen.

Fast weiße bis hellgelbe Tablette zum Herstellen einer Lösung zum Einnehmen mit Prägung „177“ auf einer Tablettenseite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Kuvan ist bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 4 Jahren mit Phenylketonurie zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie (HPA) angezeigt, die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen (siehe Abschnitt 4.2).

Kuvan ist auch angezeigt zur Behandlung einer Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Tetrahydrobiopterin (BH4)-Mangel, die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen (siehe Abschnitt 4.2).

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Therapie mit Kuvan sollte von einem in der Behandlung der PKU und des BH4-Mangels erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden. Kuvan soll zum Essen als Einzeldosis immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens eingenommen werden.

Eine wirksame Überwachung der diätetischen Phenylalanin- und der Gesamtproteinaufnahme ist während der Therapie mit Kuvan erforderlich, um eine adäquate Kontrolle der Phenylalaninblutspiegel und eine ausgewogene Ernährung sicher zu stellen.

Da die HPA, sowohl verursacht durch eine PKU als auch durch einen BH4-Mangel, einen chronischen Zustand darstellt, ist Kuvan bei positivem Ansprechen zur Langzeittherapie bestimmt. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass nur begrenzte Daten zur Langzeitanwendung von Kuvan vorliegen.

#### Dosierung

Kuvan wird in Form von Tabletten zu 100 mg zur Verfügung gestellt. Die nach Körpergewicht berechnete Tagesdosis sollte auf den nächsten 100 mg-Wert gerundet werden. Zum Beispiel sollte eine errechnete Dosis von 401 bis 450 mg auf 400 mg abgerundet werden, was 4 Tabletten entspricht. Eine errechnete Dosis von 451 mg bis 499 mg sollte auf 500 mg aufgerundet werden, was 5 Tabletten entspricht.

## PKU

Die Anfangsdosis von Kuvan beträgt bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit PKU einmal täglich 10 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis wird üblicherweise im Bereich von 5 bis 20 mg/kg/Tag eingestellt, um vom Arzt vorgegebene, adäquate Phenylalaninblutspiegel zu erzielen und aufrechtzuerhalten.

## BH4-Mangel

Die Anfangsdosis von Kuvan beträgt bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit BH4-Mangel einmal täglich 2 bis 5 mg/kg Körpergewicht. Die Dosierung kann auf bis zu 20 mg/kg/Tag angepasst werden. Es kann erforderlich sein, die Gesamttagesdosis in 2 bis 3 Gaben über den Tag verteilt zu geben, um den therapeutischen Effekt zu optimieren.

## Ermittlung des Ansprechens

Es ist von elementarer Bedeutung, die Behandlung mit Kuvan so früh wie möglich zu beginnen, um das Auftreten von irreversiblen, klinischen Manifestationen neurologischer Funktionsstörungen bei pädiatrischen Patienten und kognitive Defizite und psychiatrische Störungen bei Erwachsenen aufgrund von anhaltend erhöhten Phenylalaninblutspiegeln zu verhindern.

Das Ansprechen auf die Behandlung wird durch eine Abnahme der Phenylalaninspiegel im Blut aufgrund der Therapie mit Kuvan ermittelt. Die Phenylalaninblutspiegel sollten eine Woche vor Behandlungsbeginn und eine Woche nach Therapiebeginn mit Kuvan in der empfohlenen Anfangsdosis bestimmt werden. Wenn eine nicht zufrieden stellende Senkung der Phenylalaninblutspiegel beobachtet wird, kann die Dosierung von Kuvan auf ein Maximum von 20 mg/kg/Tag erhöht werden, unter kontinuierlicher, wöchentlicher Überwachung der Phenylalaninblutspiegel über einen Zeitraum von einem Monat. Die diätetische Phenylalaninzufuhr sollte in diesem Zeitraum konstant gehalten werden.

Als zufrieden stellendes Ansprechen gilt ein Abfall der Phenylalaninblutspiegel um  $\geq 30\%$  oder ein vom behandelnden Arzt für einen Patienten individuell definierter therapeutischer Phenylalaninzielwert im Blut.

Patienten, die dieses Ziel während der beschriebenen einmonatigen Testphase nicht erreichen, müssen als Non-responder eingestuft werden und sollten keine weitere Therapie mit Kuvan erhalten.

Wird ein positives Ansprechen auf Kuvan erzielt, sollte die Dosis je nach Ansprechen auf die Therapie zwischen 5 bis 20 mg/kg/Tag festgelegt werden.

Es wird empfohlen, die Phenylalanin- und Tyrosinblutspiegel ein oder zwei Wochen nach jeder Dosisanpassung zu kontrollieren und im Anschluss daran, regelmäßig zu überwachen. Patienten, die mit Kuvan behandelt werden, müssen weiter eine restriktive Phenylalanindiät einhalten und sich regelmäßig klinischen Untersuchungen unterziehen (wie Kontrolle der Phenylalanin- und Tyrosinblutspiegel, der diätetischen Zufuhr und der psychomotorischen Entwicklung).

## Hinweise zur Anwendung

Um die Resorption zu steigern, sind die Tabletten als einmal tägliche Dosis zusammen mit einer Mahlzeit zu nehmen, und immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens.

Die Patienten müssen angehalten werden, nicht die in der Flasche befindliche Kapsel mit Trockenmittel zu schlucken.

Die verordnete Anzahl an Tabletten ist in ein Glas oder einen Becher mit Wasser zu geben und solange zu rühren, bis sie sich gelöst haben. Es kann wenige Minuten dauern, bis sich die Tabletten aufgelöst haben. Um die Lösung der Tabletten zu beschleunigen, können sie zerkleinert werden. In der

Lösung können kleine Teilchen sichtbar sein, die jedoch nicht die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinträchtigen. Die Lösung sollte innerhalb von 15 bis 20 Minuten getrunken werden.

Für Dosierungen unter 100 mg ist eine Tablette in 100 ml Wasser aufzulösen und das der verordneten Dosis entsprechende Lösungsvolumen einzunehmen. Ein genaues Messgefäß mit entsprechender Graduierung muss benutzt werden, um sicherzustellen, dass das richtige Lösungsvolumen appliziert wird.

#### *Erwachsene*

Die verordnete Anzahl an Tabletten ist in ein Glas oder einen Becher mit 120 bis 240 ml Wasser zu geben und solange zu rühren, bis sie sich aufgelöst haben.

#### *Pädiatrische Patienten*

Die verordnete Anzahl an Tabletten ist in ein Glas oder einen Becher mit bis zu 120 ml Wasser zu geben und solange zu rühren, bis sie sich aufgelöst haben.

#### Dosisanpassung

Die Behandlung mit Kuvan kann die Phenylalaninblutspiegel unter den erwünschten therapeutischen Wert absenken. Eine Anpassung der Dosis von Sapropterindosis oder Änderung der diätetischen Phenylalaninzufuhr können notwendig werden, um Phenylalaninblutspiegel im erwünschten therapeutischen Bereich zu erreichen und aufrecht zu erhalten.

Phenylalanin- und Tyrosinblutspiegel sind, besonders bei Kindern, ein oder zwei Wochen nach jeder Dosisanpassung zu kontrollieren und im Anschluss daran, nach Anweisung des behandelnden Arztes regelmäßig zu überwachen.

Falls eine ungenügende Kontrolle der Phenylalaninblutspiegel während der Therapie mit Kuvan beobachtet wird, sollten die medikamentöse und diätetische Compliance des Patienten überprüft werden, bevor eine Dosisanpassung von Kuvan in Erwägung gezogen wird.

Eine Unterbrechung der Behandlung mit Kuvan sollte nur unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Dabei kann eine häufigere Überwachung erforderlich werden, da die Phenylalaninblutspiegel ansteigen können. Eine Anpassung der Diät kann notwendig werden, um Phenylalaninblutspiegel innerhalb des gewünschten therapeutischen Bereichs aufrecht zu erhalten.

#### Spezielle Patientengruppen

Es liegen keine speziellen Untersuchungen mit Kuvan bei pädiatrischen Patienten unter 4 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kuvan bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Bei einer Verordnung für ältere Patienten ist Vorsicht angezeigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kuvan bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurde nicht untersucht. Bei einer Verordnung für solche Patienten ist Vorsicht angezeigt.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Patienten, die mit Kuvan behandelt werden, müssen weiter eine phenylalaninarme Diät einhalten und sich regelmäßig klinischen Untersuchungen unterziehen (wie Überwachung der Phenylalaninblutspiegel und der Tyrosinspiegel, der Nahrungsaufnahme und der psychomotorischen Entwicklung).

Anhaltende oder periodisch auftretende Fehlsteuerung des Phenylalanin-Tyrosin-L-Dihydroxy-phenylalanin (DOPA)-Abbauweges kann zu einer ungenügenden körpereigenen Protein- und Neurotransmittersynthese führen. Anhaltend niedrige Phenylalaninblutspiegel und Tyrosinspiegel während der Kindheit wurden mit einer Beeinträchtigung der geistigen Entwicklung in Verbindung gebracht. Eine wirksame Überwachung der diätetischen Phenylalanin- und der Gesamtproteinaufnahme ist während der Therapie mit Kuvan erforderlich, um eine adäquate Kontrolle der Phenylalaninblutspiegel und eine ausgewogene Ernährung sicher zu stellen.

Im Krankheitsfall wird ein Arztbesuch empfohlen, da die Phenylalaninblutspiegel dann ansteigen können.

Zur Langzeittherapie mit Kuvan liegen nur begrenzte Daten vor.

Bei Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen sollte Sapropterin mit Vorsicht angewendet werden. In klinischen Studien mit Patienten mit BH4-Mangel, die mit Sapropterin behandelt wurden, wurden Krampfanfälle und eine Exazerbation der Krampfanfälle beobachtet. Dies wurde in klinischen Studien mit Patienten, die aufgrund einer PKU mit Kuvan behandelt wurden, nicht beobachtet.

Sapropterin sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit Levodopa behandelt werden, mit Vorsicht angewandt werden, da die kombinierte Therapie mit Sapropterin eine erhöhte Erregbarkeit und Reizbarkeit verursachen kann.

#### Spezielle Patientengruppen

Es liegen keine speziellen Untersuchungen mit Kuvan bei pädiatrischen Patienten unter 4 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kuvan bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Bei einer Verordnung für ältere Patienten ist Vorsicht angezeigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kuvan bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurde nicht untersucht.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden bisher keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

Auch wenn bisher die gleichzeitige Anwendung von Dihydrofolat-Reduktase-Hemmern (z.B. Methotrexat, Trimethoprim) nicht untersucht worden ist, können diese Arzneimittel möglicherweise den BH4-Metabolismus beeinflussen. Vorsicht wird empfohlen, wenn solche Arzneimittel zusammen mit Kuvan eingenommen werden.

BH4 ist ein Co-Faktor der NO-Synthetase. Vorsicht wird empfohlen bei gleichzeitiger Anwendung von Kuvan mit allen Mitteln, einschließlich solcher, die topisch angewendet werden, die eine Vasodilatation durch Beeinflussung des Stickstoffmonoxid (NO)-Abbaus oder seiner Wirkung hervorrufen, einschließlich klassischer NO-Donatoren (z.B. Glyceroltrihydrat (GTN), Isosorbiddinitrat (ISDN), Nitroprussidnatrium (SNP), Molsidomin), Phosphodiesteraseinhibitoren vom Typ 5 (PDE-5 Inhibitoren) und Minoxidil.

Vorsicht ist bei der Verordnung von Kuvan für Patienten angezeigt, die gleichzeitig mit Levodopa behandelt werden, da dies zu erhöhter Erregbarkeit und Reizbarkeit führen kann.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Bisher liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Kuvan in der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkt oder indirekt schädigenden Wirkungen im Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Die mütterlichen Phenylalaninblutspiegel müssen vor und während der Schwangerschaft streng kontrolliert werden. Falls die mütterlichen Phenylalaninspiegel vor und während der Schwangerschaft nicht streng kontrolliert werden, kann dies für Mutter und Fötus schädlich sein. Eine ärztlich überwachte, diätetische Beschränkung der Phenylalaninaufnahme vor und während der gesamten Schwangerschaft ist bei dieser Patientengruppe die Therapie der ersten Wahl.

Die Anwendung von Kuvan sollte nur in Erwägung gezogen werden, falls eine strenge diätetische Behandlung die Phenylalaninblutspiegel nicht adäquat absenkt. Bei der Verschreibung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Es ist nicht bekannt, ob Sapropterin oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Kuvan soll während der Stillzeit nicht angewandt werden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 35% der 579 Patienten, die in klinischen Studien zu Kuvan mit Sapropterindihydrochlorid (5 bis 20 mg/kg/Tag) behandelt worden sind, traten Nebenwirkungen auf. Am häufigsten wurden Kopfschmerzen und Rhinorrhö gemeldet.

In den klinischen Zulassungsstudien mit Kuvan wurden die folgenden Nebenwirkungen festgestellt:

Die Häufigkeiten sind definiert als: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) und Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in absteigender Schwere angegeben.

| Systemorganklassen   | Sehr häufig   | Häufig  |
|--|---------------|---|
| Erkrankungen des Nervensystems                             | Kopfschmerzen |   |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Rhinorrhö     | Laryngopharyngeale Schmerzen<br>Verstopfte Nase<br>Husten |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes                   |               | Durchfall<br>Erbrechen<br>Bauchschmerzen                  |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                      |               | Hypophenylalaninämie                                      |

#### Zusätzlicher Hinweis

Ein Rückfall, definiert als Anstieg der Phenylalaninblutspiegel über die Therapieausgangswerte hinaus, kann bei Therapieabbruch entstehen.

## 4.9 Überdosierung

Nach Einnahme von Sapropterindihydrochlorid oberhalb der empfohlenen Maximaldosis von 20 mg/kg/Tag, wurde über Kopfschmerzen und Schwindel berichtet. Überdosierungserscheinungen sollten symptombezogen therapiert werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel  
ATC Code: A16AX07

#### Wirkmechanismus

Bei der Hyperphenylalaninämie (HPA) handelt es sich um eine abnorme Erhöhung der Phenylalaninblutspiegel. Diese Erhöhung basiert im Allgemeinen auf autosomal rezessiven Mutationen der Gene, die das Enzym Phenylalaninhydroxylase (im Falle der Phenylketonurie, PKU) kodieren oder der Gene, die Enzyme kodieren, die an der 6R-Tetrahydrobiopterin (6R-BH<sub>4</sub>)-Biosynthese oder -Regeneration (im Falle des BH<sub>4</sub>-Mangels) beteiligt sind. Unter BH<sub>4</sub>-Mangel versteht man verschiedene Funktionsstörungen, die durch Genmutationen oder -deletionen entstehen, die eines der fünf Enzyme codieren, die an der Biosynthese oder Regeneration von BH<sub>4</sub> beteiligt sind. In beiden Fällen kann Phenylalanin nicht erfolgreich in die Aminosäure Tyrosin überführt werden, was zu erhöhten Phenylalaninblutspiegeln führt.

Sapropterin ist eine synthetische Form des natürlich vorkommenden 6R-BH<sub>4</sub>, eines Co-Faktors der Phenylalanin-, Tyrosin- und Tryptophan-Hydroxylasen.

Die Rationale der Anwendung von Kuvan bei Patienten mit PKU, die sich durch BH<sub>4</sub> beeinflussen lässt, ist es, die Aktivität der fehlerhaften Phenylalaninhydroxylase zu erhöhen und dadurch den oxidativen Phenylalaninmetabolismus in ausreichendem Maße zu steigern oder wiederherzustellen, um dadurch die Phenylalaninblutspiegel zu senken bzw. aufrecht zu erhalten, einer weiteren Akkumulation von Phenylalanin vorzubeugen bzw. diese zu vermindern und die Toleranz gegenüber einer diätetischen Phenylalaninzufuhr zu steigern. Die Rationale der Anwendung von Kuvan bei Patienten, die einen BH<sub>4</sub>-Mangel aufweisen ist es, die unzureichenden BH<sub>4</sub>-Spiegel zu ersetzen und dadurch die Aktivität der Phenylalaninhydroxylase wiederherzustellen.

#### Klinische Wirksamkeit

Das klinische Entwicklungsprogramm in Phase III für Kuvan umfasste 2 randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien bei Patienten mit PKU. Die Ergebnisse dieser Studien belegen die Wirksamkeit von Kuvan, die Phenylalaninblutspiegel zu reduzieren und die Phenylalanintoleranz bei diätetischer Zufuhr zu erhöhen.

Bei 88 Studienteilnehmern mit schlecht kontrollierter PKU, die erhöhte Phenylalaninblutspiegel bei der Voruntersuchung aufwiesen, reduzierte Sapropterindihydrochlorid in einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo signifikant die Phenylalaninblutspiegel. Die Ausgangswerte der Phenylalaninblutspiegel in der mit Kuvan behandelten Gruppe und in der Placebo Gruppe waren ähnlich mit einem durchschnittlichen Ausgangswert  $\pm$  SD für die Phenylalaninblutspiegel von  $842,7 \pm 299,6 \mu\text{mol/l}$  beziehungsweise  $888,3 \pm 323,1 \mu\text{mol/l}$ . Die durchschnittliche Abnahme  $\pm$  SD gegenüber dem Ausgangswert der Phenylalaninblutspiegel am Ende der 6-wöchigen Studienperiode betrug  $235,9 \pm 257,0 \mu\text{mol/l}$  in der mit Sapropterin behandelten Gruppe (n=47) verglichen mit einer Zunahme von  $2,9 \pm 239,5 \mu\text{mol/l}$  in der Placebo-Gruppe (n=41) (p<0,001). Unter den Patienten mit Ausgangswerten für die Phenylalaninblutspiegel von  $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ , hatten 41,9% (13/31) der mit

Sapropterin Behandelten und 13,2% (5/38) der mit Placebo Behandelten am Ende der 6-wöchigen Studienperiode Phenylalaninblutspiegel  $< 600 \mu\text{mol/l}$  ( $p=0,012$ ).

An einer gesonderten 10-wöchigen, placebokontrollierten Studie nahmen 45 Patienten mit PKU teil, deren Phenylalaninblutspiegel durch eine phenylalaninrestriktive Ernährung (Phenylalaninblutspiegel  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$  bei Aufnahme in die Studie) kontrolliert waren. Diese wurden im Verhältnis 3:1 zur Behandlung mit Sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg/Tag ( $n=33$ ) oder mit Placebo ( $n=12$ ) randomisiert. Nach 3-wöchiger Behandlung mit Sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg/Tag waren die Phenylalaninblutspiegel signifikant reduziert; die durchschnittliche Abnahme  $\pm$  SD bezogen auf den Ausgangswert der Phenylalaninblutspiegel innerhalb der Gruppe betrug  $148,5 \pm 134,2 \mu\text{mol/l}$  ( $p<0,001$ ). Nach 3 Wochen wurden sowohl die mit Sapropterin behandelten Personen, als auch die aus der Placebo Gruppe wieder auf ihre phenylalaninrestriktive Diät eingestellt und die diätetische Phenylalaninzufuhr wurde durch standardisierte phenylalaninhaltige Nahrungsergänzungsmittel erhöht bzw. vermindert, mit dem Ziel, Phenylalaninblutspiegel  $<360 \mu\text{mol/l}$  aufrechtzuerhalten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der diätetischen Phenylalanintoleranz in der mit Sapropterin behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die durchschnittliche Zunahme  $\pm$  SD der diätetischen Phenylalanintoleranz betrug  $17,513 \pm 13,268 \text{ mg/kg/Tag}$  in der mit 20 mg/kg Sapropterindihydrochlorid pro Tag behandelten Gruppe, verglichen mit  $3,259 \pm 5,291 \text{ mg/kg/Tag}$  in der Placebo-Gruppe ( $p = 0,006$ ). In der mit Sapropterin behandelten Gruppe betrug die durchschnittliche diätetische Gesamtphenylalanintoleranz  $\pm$  SD  $38,406 \pm 21,606 \text{ mg/kg/Tag}$  unter Behandlung mit 20 mg/kg/Tag Sapropterindihydrochlorid verglichen mit  $15,660 \pm 7,159 \text{ mg/kg/Tag}$  vor der Behandlung.

### Pädiatrisches Patientengut

Kuvan wurde bisher nicht speziell bei Kindern unter 4 Jahren untersucht, obwohl die publizierte Literatur ausweist, dass mehr als 600 Kinder im Alter von 0 bis 4 Jahren, die an PKU litten, mit einer nicht zugelassenen BH4-Zubereitung behandelt worden sind, darunter 35, die die Therapie  $\geq 2$  Monate erhielten. Die maximale Dosis, die zum Einsatz kam, betrug 20 mg/kg Körpergewicht.

Begrenzte Studien sind bei Patienten im Alter unter 4 Jahren mit BH4-Mangel durchgeführt worden, dabei kam eine andere Formulierung des gleichen Wirkstoffes (Sapropterin) oder eine nicht zugelassene BH4-Zubereitung zum Einsatz.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Sapropterin wird nach oraler Gabe der aufgelösten Tablette resorbiert und die maximale Plasmakonzentration ( $C_{\text{max}}$ ) wird 3 bis 4 Stunden nach Nüchtereinnahme erreicht. Die Resorptionsrate und das Ausmaß der Resorption von Sapropterin werden durch Nahrung beeinflusst. Die Resorption von Sapropterin ist nach einer fettreichen, hochkalorigen Mahlzeit höher als nach Nüchtereinnahme, was im Durchschnitt zu 40-85% höheren maximalen Blutspiegeln führt, die 4 bis 5 Stunden nach der Anwendung erreicht werden.

Die absolute Bioverfügbarkeit oder die Bioverfügbarkeit nach oraler Anwendung beim Menschen sind nicht bekannt.

### Verteilung

In präklinischen Studien wurde Sapropterin vornehmlich in die Nieren, die Nebennieren und in die Leber verteilt, was anhand von Gesamt- und reduzierten Biopterinkonzentrationen nachgewiesen wurde. In Ratten wurde nach der intravenösen Gabe von radioaktiv markiertem Sapropterin ein Übergang von Radioaktivität auf die Feten gefunden. Eine vollständige Ausscheidung des Biopterins in die Milch wurde bei Ratten nach intravenöser Applikation nachgewiesen. Keine Zunahme der Gesamtbiopterin-Konzentrationen, weder in den Feten noch in der Milch, zeigte sich bei Ratten nach oraler Gabe von 10 mg/kg Sapropterindihydrochlorid.

## Biotransformation

Sapropterindihydrochlorid wird primär in der Leber zu Dihydrobiopterin und Biopterin verstoffwechselt. Da Sapropterindihydrochlorid eine synthetisch hergestellte Variante des natürlich vorkommenden 6R-BH<sub>4</sub> ist, kann man begründet davon ausgehen, dass es demselben Metabolismus unterliegt, inklusive der Rückbildung zu 6R-BH<sub>4</sub>.

## Elimination

Bei Ratten wird Sapropterindihydrochlorid nach intravenöser Applikation hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Nach oraler Applikation wird es hauptsächlich über den Faeces und nur eine kleine Menge mit dem Urin ausgeschieden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie (ZNS, respiratorisch, kardiovaskulär, urogenital) und zur Reproduktionstoxizität, weisen die präklinischen Daten auf keine besonderen Gefahren für den Menschen hin.

Bei Ratten wurde nach chronischer oraler Gabe von Sapropterindihydrochlorid bei Expositionen, die der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis entsprachen oder etwas darüber lagen, eine erhöhte Inzidenz einer veränderten mikroskopischen Nierenmorphologie beobachtet.

Sapropterin erwies sich als schwach mutagen in Bakterienzellen und ein Anstieg von Chromosomenabberationen wurde in Lungen- und Ovarialzellen des chinesischen Hamsters festgestellt. Sapropterin zeigte jedoch keine genotoxischen Effekte *im In-vitro* Test mit humanen Lymphozyten sowie auch in *In-vivo*-Maus-Mikronukleustests.

In einer Kanzerogenitätsstudie an Mäusen mit oraler Gabe in Dosierungen von bis zu 250 mg/kg/Tag (entspricht dem 12,5- bis 50-fachen des therapeutischen Dosisbereiches beim Menschen) wurde keine tumorigene Aktivität beobachtet.

Erbrechen wurde sowohl in den Studien zur Sicherheitspharmakologie als auch in den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe beobachtet. Das Erbrechen wird auf den pH-Wert der Lösung, die Sapropterin enthielt, zurückgeführt.

Es konnte kein klarer Anhaltspunkt für Teratogenität bei Ratten und Kaninchen bei Dosierungen, die ungefähr dem 3- und 10-fachen der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis, bezogen auf die Körperoberfläche, entsprachen, gefunden werden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (E421)  
Calciumhydrogenphosphat  
Crospovidon Typ A  
Ascorbinsäure (E300)  
Natriumstearyl fumarat  
Riboflavin (E101)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss. Die Flaschen sind mit einem Aluminiumverschluss versiegelt. Jede Flasche Kuvan enthält einen kleinen Plastikbehälter mit Trockenmittel (Silicagel).

Jede Flasche enthält 30, 120 oder 240 Tabletten.

1 Flasche pro Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

#### Handhabung

Die Patienten müssen angehalten werden, nicht die in der Flasche befindliche kleine Kapsel mit Trockenmittel zu schlucken.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/0/00/000/001

EU/0/00/000/002

EU/0/00/000/003

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der die für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Merck KGaA  
Frankfurter Str.250  
64293 Darmstadt  
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf ärztliche Verschreibung.

• **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

• **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

*Pharmakovigilanz System*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Version 4.0 beschrieben und in Modul 1.8.1 des Zulassungsantrages präsentiert, etabliert und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

*Risikomanagement-Plan*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan ausführlich beschriebenen Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanz Aktivitäten auszuführen, wie sie in Version 1.3. des Risikomanagement-Plans (RMP) akzeptiert wurden und im Modul 1.8.2 des Zulassungsantrages beschrieben sind, sowie alle nachfolgenden Aktualisierungen des Risikomanagement-Plans (RMP), die vom CHMP genehmigt werden.

Gemäß der "CHMP Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use", ist der aktualisierte RMP zusammen mit dem nächsten Periodic Safety Update Report (PSUR) einzureichen.

Darüber hinaus ist ein aktualisierter RMP einzureichen,

- wenn neue Informationen vorliegen, die Einfluss auf die derzeitige Spezifikation, den Pharmakovigilanz-Plan oder auf Aktivitäten zur Risikominimierung haben.
- innerhalb von 60 Tagen, wenn ein wichtiger Meilenstein (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht worden ist.
- auf Verlangen der EMEA

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
UMKARTON UND FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kuvan 100 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen  
Sapropterindihydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Sapropterindihydrochlorid (entsprechend 77 mg Sapropterin).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen  
120 Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen  
240 Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen, nach dem Auflösen  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Jede Flasche Kuvan enthält einen kleinen Plastikbehälter mit Trockenmittel (Silicagel). Der Behälter oder sein Inhalt dürfen nicht geschluckt werden.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 25 °C lagern.  
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

kuvan

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für den Anwender**

### **Kuvan 100 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen** Sapropterindihydrochlorid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Kuvan und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Kuvan beachten?
3. Wie ist Kuvan einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kuvan aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST KUVAN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Kuvan ist eine synthetisch hergestellte Kopie einer körpereigenen Substanz, die Tetrahydrobiopterin (BH4) genannt wird. BH4 wird im Körper gebraucht, um eine Aminosäure namens Phenylalanin nutzen zu können, um daraus eine andere Aminosäure herstellen zu können, die Tyrosin heißt.

Kuvan wird zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie (HPA) oder der Phenylketonurie (PKU) angewandt, diese Erkrankungen führen zu abnorm hohen Phenylalaninblutspiegeln, was schädlich sein kann. Kuvan senkt diese Spiegel bei einigen Patienten, die auf BH4 ansprechen und kann dazu beitragen, dass die Menge an Phenylalanin, die mit der Nahrung zugeführt werden kann, gesteigert werden kann.

Kuvan wird außerdem zur Behandlung einer angeborenen Erkrankung, des sog. BH4-Mangels, eingesetzt, dabei ist der Körper nicht in der Lage, genügend BH4 herzustellen. Aufgrund der sehr niedrigen BH4-Spiegel kann Phenylalanin nicht richtig verwertet werden, und es kommt zum Anstieg seiner Konzentration, was schädliche Effekte nach sich zieht. Durch Ersatz von BH4, das der Körper nicht produzieren kann, mindert Kuvan den schädlichen Überschuss an Phenylalanin im Blut und steigert die Toleranz gegenüber mit der Nahrung zugeführtem Phenylalanin.

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON KUVAN BEACHTEN?**

**Kuvan darf nicht eingenommen werden,**

Wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Sapropterin oder einen der sonstigen Bestandteile von Kuvan sind.

**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Kuvan ist erforderlich,**

Halten Sie Rücksprache mit Ihrem Arzt:

- wenn Ihr Kind, dem Kuvan verordnet worden ist, unter 4 Jahre alt ist
- wenn Sie 65 Jahre oder älter sind
- wenn Sie Probleme mit Ihren Nieren oder Ihrer Leber haben

- wenn Sie krank sind. Eine Rücksprache mit Ihrem Arzt wird im Falle einer Erkrankung empfohlen, da die Phenylalaninblutspiegel dann ansteigen können
- wenn Sie zu Krampfanfällen neigen
- wenn Sie eines der Arzneimittel einnehmen, das weiter unten unter „Bei Einnahme von Kuvan mit anderen Arzneimitteln“ aufgelistet ist

Wenn Sie mit Kuvan behandelt werden, wird Ihr Arzt Ihr Blut untersuchen, um festzustellen, wie viel Phenylalanin und Tyrosin es enthält. Sofern erforderlich, wird er beschließen, Ihre Kuvandosis oder Ihre Diät anzupassen.

Sie müssen, wie von Ihrem Arzt empfohlen, Ihre Diät fortführen. Verändern Sie Ihre Diät nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.

### **Bei Einnahme von Kuvan mit anderen Arzneimitteln**

Halten Sie Rücksprache mit Ihrem Arzt, wenn Sie Folgendes anwenden:

- Levodopa (angewandt zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit)
- Dihydrofolat-Reduktase-Hemmer (z.B. Methotrexat, Trimethoprim)
- Mittel, einschließlich solcher die äußerlich angewendet werden, die eine Gefäßerweiterung durch Beeinflussung des Stickstoffmonoxid(NO)-Abbaus oder seiner Wirkung verursachen, einschließlich klassischer NO-Donatoren (wie z.B. Glyceroltrihydrat (GTN), Isosorbiddinitrat (ISDN), Nitroprussidnatrium (SNP) und, Molsidomin), Phosphodiesterasehemmer vom Typ 5 (PDE-5 Inhibitoren und Minoxidil.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

### **Bei Einnahme von Kuvan zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Kuvan sollte zusammen mit einer Mahlzeit immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens, eingenommen werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Für Kuvan liegen keine Informationen bezüglich der Anwendung während der Schwangerschaft beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen im Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder die nachgeburtliche Entwicklung hin.

Wenn die mütterlichen Phenylalaninblutspiegel vor oder während der Schwangerschaft nicht streng kontrolliert werden, kann dies für die Mutter und das ungeborene Kind schädlich sein. Im Falle einer Schwangerschaft wird Ihnen Ihr Arzt sagen, wie Sie Ihre Phenylalaninspiegel angemessen kontrollieren. Eine ärztlich überwachte, diätetische Beschränkung der Phenylalaninaufnahme vor und während der gesamten Schwangerschaft ist bei dieser Patientengruppe die Therapie der ersten Wahl. Die Anwendung von Kuvan sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn eine strenge Diät die Phenylalaninblutspiegel nicht ausreichend absenkt.

Wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt wenn Sie schwanger sind oder stillen, ebenso wenn Sie vermuten schwanger zu sein, eine Schwangerschaft planen oder anfangen möchten, zu stillen.

Während der Stillzeit sollen Sie Kuvan nicht einnehmen.

Fragen Sie vor der Einnahme/Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass Kuvan die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

### 3. WIE IST KUVAN EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Kuvan immer nach der Anweisung Ihres Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

#### Dosierung

##### PKU

Die übliche Anfangsdosis von Kuvan bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit PKU beträgt 10 mg pro kg Körpergewicht. Nehmen Sie die Tabletten zur Herstellung einer Lösung einmal täglich ein, zusammen mit einer Mahlzeit, um die Resorption zu steigern, und immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens. Ihr Arzt wird eventuell Ihre Dosis anpassen, üblicherweise zwischen 5 und 20 mg pro kg Körpergewicht pro Tag, abhängig von Ihrer Situation.

##### BH4-Mangel

Die übliche Anfangsdosis von Kuvan bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit BH4-Mangel beträgt 2 bis 5 mg pro kg Körpergewicht. Nehmen Sie die Tabletten zur Herstellung einer Lösung einmal täglich mit einer Mahlzeit ein, um die Resorption zu steigern, und immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens. Ihr Arzt wird eventuell Ihre Dosis anpassen, bis zu 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag, abhängig von Ihrer Situation. Gegebenenfalls muss die Tagesdosis in 2 oder 3 Dosen über den Tag verteilt werden, um den besten therapeutischen Effekt zu erreichen.

Die unten stehende Tabelle zeigt beispielhaft, wie eine richtige Dosis berechnet wird:

| Körpergewicht (kg) | Anzahl der Tabletten<br>(Kuvan-Dosis 10 mg/kg) | Anzahl der Tabletten<br>(Kuvan-Dosis 20 mg/kg) |
|--------------------|--|--|
| 10                 | 1  | 2  |
| 20                 | 2  | 4  |
| 30                 | 3  | 6  |
| 40                 | 4  | 8  |
| 50                 | 5  | 10   |

#### Art der Anwendung

##### Erwachsene

Geben Sie die Tabletten in ein Glas oder einen Becher mit Wasser (120 bis 240 ml) und rühren Sie so lange, bis sie sich aufgelöst haben.

##### Pädiatrische Patienten

Die verordnete Anzahl an Tabletten ist in ein Glas oder einen Becher (mit bis zu 120 ml) Wasser zu geben und solange zu rühren, bis sie sich aufgelöst haben.

Bei Dosierungen unter 100 mg ist eine Tablette in 100 ml Wasser aufzulösen. Ihr Arzt wird Sie anweisen, nur eine bestimmte Menge der Lösung zu geben, die der richtigen Dosis entspricht. Dazu muss ein genaues Messgefäß mit entsprechender Graduierung benutzt werden.

Es kann wenige Minuten dauern, bis sich die Tabletten aufgelöst haben. Um die Lösung der Tabletten zu beschleunigen, können Sie sie zerkleinern. In der Lösung können kleine Teilchen sichtbar sein, die jedoch nicht die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinträchtigen. Trinken Sie die zubereitete Lösung von Kuvan zusammen mit einer Mahlzeit, immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens, innerhalb von 15 bis 20 Minuten nach Zubereitung.

Vergewissern Sie sich, dass Sie nicht die Kapsel mit Trockenmittel, die sich in der Flasche befindet, schlucken.

**Wenn Sie eine größere Menge von Kuvan eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge Kuvan eingenommen haben, als verordnet, könnte dies zu Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Schwindel führen. Bitte informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine höhere Dosis Kuvan eingenommen haben, als verordnet.

**Wenn Sie die Einnahme von Kuvan vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um die vergessene Dosis auszugleichen.

**Wenn Sie die Einnahme von Kuvan abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Kuvan nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da dadurch der Phenylalaninblutspiegel ansteigen kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

**4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Kuvan Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind definiert als:

- sehr häufig: betrifft mehr als 1 von 10 Behandelten
- häufig: betrifft 1 bis 10 unter 100 Behandelten
- gelegentlich: betrifft 1 bis 10 unter 1.000 Behandelten
- selten: betrifft 1 bis 10 unter 10.000 Behandelten
- sehr selten: betrifft weniger als 1 unter 10.000 Behandelten
- unbekannt: die Häufigkeit kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden.

**Sehr häufige Nebenwirkungen:** Kopfschmerzen oder laufende Nase.

**Häufige Nebenwirkungen:** Halsschmerzen, verstopfte Nase, Husten, Durchfall, Erbrechen, Magenschmerzen und ein zu niedriger Phenylalaninspiegel bei Bluttests.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

**5. WIE IST KUVAN AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Kuvan nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25°C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Arzneimittel dürfen nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie Arzneimittel zu entsorgen sind, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was Kuvan enthält

- Der Wirkstoff ist Sapropterindihydrochlorid. Jede Tablette enthält 100 mg Sapropterindihydrochlorid (entsprechend 77 mg Sapropterin).
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E421), Calciumhydrogenphosphat, Crospovidon Typ A, Ascorbinsäure (E300), Natriumstearyl fumarat, und Riboflavin (E101).

### Wie Kuvan aussieht und Inhalt der Packung

Kuvan ist als Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen erhältlich. Die Tabletten zum Herstellen einer Lösung zum Einnehmen sind fast weiß bis hellgelb und haben eine Prägung „177“ auf einer Tablettenseite.

Es ist erhältlich in Flaschen mit kindergesichertem Verschluss mit 30, 120 oder 240 Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. Jede Flasche enthält einen kleinen Plastikbehälter mit Trockenmittel (Silicagel).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **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

**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  
T: +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

**Nederland**

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

**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 Lubiana, 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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Akis Panayiotou & Son Ltd  
Γιάννου Κρανιδιώτη 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

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar. Es gibt auch Links zu anderen Websites über seltene Erkrankungen und Behandlungen.