



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3575-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 13 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-0000-9894-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-9894-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED REPRESENTADA EN EL PAIS POR GOBBI NOVAG S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KUVAN / SAPROPTERINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES / SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO 100 mg; aprobada por Certificado N° 56.056

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED REPRESENTADA EN EL PAIS POR GOBBI NOVAG S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KUVAN / SAPROPTERINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES / SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO 100 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2018-07528165-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-07528310-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-07528484-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.056, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulo, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-9894-17-1

flb

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.04.13 09:44:55 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.13 09:44:57 -03'00'

Proyecto de Rótulo de Etiqueta

KUVAN® 100 mg

SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO

Comprimidos dispersables
Vía Oral

Venta bajo receta

30 comprimidos dispersables

Cada comprimido dispersable contiene:

Sapropterina dihidrocloruro 100 mg (equiv. a 77 mg de Sapropterina)

Excipientes: c.s.

Posología y forma de administración

Ver prospecto adjunto.

Elaborado en: Excella GmbH & Co. KG, Feucht, Alemania para Biomarin International Limited, Irlanda

Industria Alemana

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires - Representante de Biomarin International Limited, Irlanda

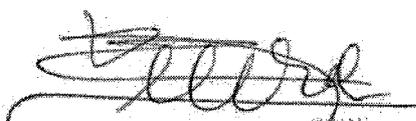
Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico

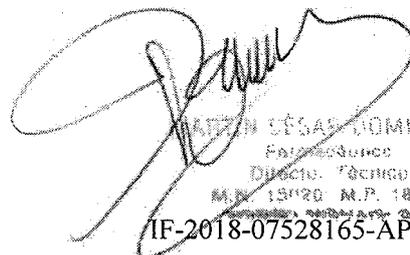
Consérvese a temperatura no mayor a 25° C y en lugar seco. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

E.M.A.M.S. Certificado N° 56.056

Atención al Cliente: 0800-333-1752


Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


MARTÍN CESAS DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Dir. Téc. Farm.
M.P. 13020 M.P. 18042
IF-2018-07528165-APN-DERM#ANMAT

296

KUVAN® 100 mg

SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO

Comprimidos dispersables
Vía Oral

Venta bajo receta

120 comprimidos dispersables

Cada comprimido dispersable contiene:

Sapropterina dihidrocloruro 100 mg (equiv. a 77 mg de Sapropterina)

Excipientes: c.s.

Posología y forma de administración

Ver prospecto adjunto

Elaborado en: Excella GmbH & Co. KG, Feucht, Alemania para Biomarin International Limited, Irlanda

Industria Alemana

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires - Representante de Biomarin International Limited, Irlanda

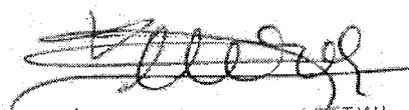
Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico

Consérvese a temperatura no mayor a 25° C y en lugar seco. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

E.M.A.M.S. Certificado N° 56.056

Atención al Cliente: 0800-333-1752


Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


MARTÍN DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Directo. Técnico
M.N. 16170 M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.

IF-2018-07528165-APN-DERM#ANMAT

297

KUVAN® 100 mg

SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO

Comprimidos dispersables
Vía Oral

Venta bajo receta

240 comprimidos dispersables

Cada comprimido dispersable contiene:

Sapropterina dihidrocloruro 100 mg (equiv. a 77 mg de Sapropterina)

Excipientes: c.s.

Posología y forma de administración

Ver prospecto adjunto

Elaborado en: Excella GmbH & Co. KG, Feucht, Alemania para Biomarin International Limited, Irlanda

Industria Alemana

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires - Representante de Biomarin International Limited, Irlanda

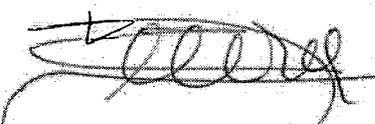
Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico

Conservese a temperatura no mayor a 25° C y en lugar seco. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

E.M.A.M.S. Certificado N° 56.056

Atención al Cliente: 0800-333-1752


Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


MARTÍN DOMÍNGUEZ
FARMACÉUTICO
C.R. 13042
GOBBI NOVAG S.A.

IF-2018-07528165-APN-DERM#ANMAT



Proyecto de Rótulo de Estuche

KUVAN® 100 mg

SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO

Comprimidos dispersables
Vía Oral

Venta bajo receta

Industria Alemana

Composición

Cada comprimido dispersable contiene:

Sapropterina dihidrocloruro (equiv. a 77 mg de Sapropterina)	100 mg
Excipientes:	
Ácido Ascórbico	5,00 mg
Crospovidona tipo A	13,50 mg
Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro	6,54 mg
Manitol	171,18 mg
Riboflavina	0,03 mg
Esteril fumarato de sodio	3,75 mg

Posología y forma de administración

Ver prospecto adjunto

Cada frasco contiene

30 comprimidos dispersables

Consérvese a temperatura no mayor a 25° C y en lugar seco. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.056

Elaborado en: Excella GmbH & Co. KG, Feucht, Alemania

Acondicionado por: Biomarin International Limited, Shanbally, Ringaskiddy, County Cork - Irlanda.

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires

- Representante de Biomarin International Limited, Irlanda

Lic. CATERINA BELLET
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.

MARTIN
IF-2018-07528165-APN-DERM#ANMAT
GOBBI NOVAG S.A.

299

Atención al Cliente: 0800-333-1752

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico

Cada frasco contiene un pequeño tubo de plástico con desecante. No ingerir el tubo ni su contenido.


Lic. CATERINA BELLETTI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


MARTÍN DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
CEN. 18020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.

IF-2018-07528165-APN-DERM#ANMAT



Proyecto de Rótulo de Estuche

KUVAN® 100 mg

SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO

Comprimidos dispersables
Via Oral

Venta bajo receta

Industria Alemana

Composición

Cada comprimido dispersable contiene:

Sapropterina dihidrocloruro (equiv. a 77 mg de Sapropterina)	100 mg
Excipientes:	
Ácido Ascórbico	5.00 mg
Crospovidona tipo A	13,50 mg
Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro	6,54 mg
Manitol	171,18 mg
Riboflavina	0.03 mg
Esteril fumarato de sódio	3.75 mg

Posología y forma de administración

Ver prospecto adjunto

Cada frasco contiene

120 comprimidos dispersables

Consérvese a temperatura no mayor a 25° C y en lugar seco. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.056

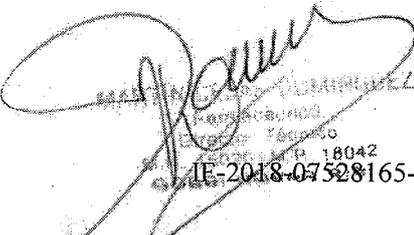
Elaborado en: Excella GmbH & Co. KG, Feucht, Alemania

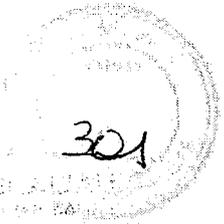
Acondicionado por: Biomarin International Limited, Shanbally, Ringaskiddy, County Cork - Irlanda.

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires

- Representante de Biomarin International Limited, Irlanda


Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S A

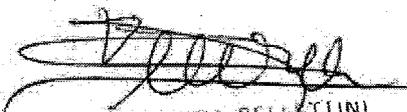

Lic. 18042
IE-2018-07528165-APN-DERM#ANMAT



Atención al Cliente: 0800-333-1752

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico

Cada frasco contiene un pequeño tubo de plástico con desecante. No ingerir el tubo ni su contenido.


LIC. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


MARTÍN DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15920 - M.P. 18042
M.º 15920 - M.P. 18042

IF-2018-07528165-APN-DERM#ANMAT



Proyecto de Rótulo de Estuche

KUVAN® 100 mg

SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO

Comprimidos dispersables
Vía Oral

Venta bajo receta

Industria Alemana

Composición

Cada comprimido dispersable contiene:

Sapropterina dihidrocloruro (equiv. a 77 mg de Sapropterina)	100 mg
Excipientes:	
Ácido Ascórbico	5,00 mg
Crospovidona tipo A	13,50 mg
Hidrogeno fosfato de calcio, anhidro	6,54 mg
Manitol	171,18 mg
Riboflavina	0,03 mg
Esteril fumarato de sodio	3,75 mg

Posología y forma de administración

Ver prospecto adjunto

Cada frasco contiene

240 comprimidos dispersables

Consérvese a temperatura no mayor a 25° C y en lugar seco. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.056

Elaborado en: Excella GmbH & Co. KG, Feucht, Alemania

Acondicionado por: Biomarin International Limited, Shanbally, Ringaskiddy, County Cork - Irlanda.

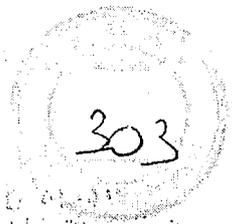
Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires

- Representante de Biomarin International Limited, Irlanda

LIC. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.

MF-2016-07528165-APN-DERM#ANMAT

SECRETARÍA DE SALUD
N.º 18042

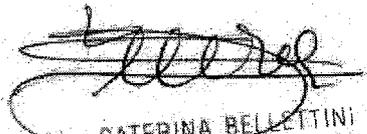


Atención al Cliente: 0800-333-1752

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico

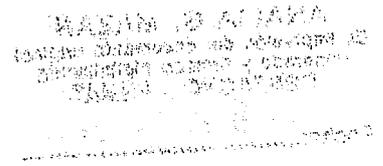
GOBBI NOVAG S.A.
Calle 14 de Septiembre 1111, Montevideo 11000
Teléfono: 0800-333-1752
Fax: 02-980-18042
www.gobbi-novag.com.uy

Cada frasco contiene un pequeño tubo de plástico con desecante. No ingerir el tubo ni su contenido.


LIC. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


MARTÍN DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Código Técnico
M.N. 15020 - P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.

IF-2018-07528165-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-07528165-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 19 de Febrero de 2018

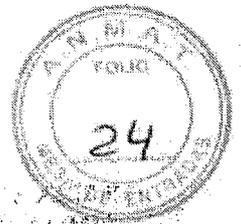
Referencia: rotulo kuan

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.19 17:12:29 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.19 17:12:29 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO

KUVAN®

SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO 100 mg

Comprimidos dispersables – Vía Oral

Venta bajo receta

Industria Alemana

Composición

Cada comprimido dispersable contiene:

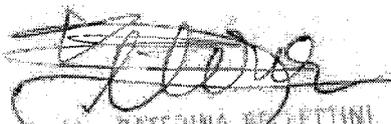
Sapropterina dihidrocloruro	100,00 mg
(equiv. a 77 mg de Sapropterina)	
Ácido Ascórbico	5,00 mg
Crospovidona tipo A	13,50 mg
Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro	6,54 mg
Manitol	171,18 mg
Riboflavina	0,03 mg
Estearil fumarato de sodio	3,75 mg

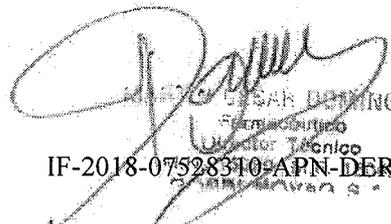
Acción terapéutica

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo, productos varios para el tracto alimentario y el metabolismo. Código ATC: A16AX07

Indicaciones

Kuvan está indicado para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia (HPA) en pacientes adultos y pediátricos de cualquier edad, que sufren fenilcetonuria (PKU), que han mostrado responder a este tipo de tratamiento. (Ver sección Posología y forma de administración)


Lic. CATERINA BELETTINI
ABONADA
GOBBI NOVAG S.A.


Lic. OSCAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Lic. en Farmacia
IF-2018-07528310-APN-DERM#ANMAT



Kuvan está indicado para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia (HPA) en pacientes adultos y pediátricos de cualquier edad que padecen deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4), que han mostrado responder a este tipo de tratamiento. (Ver sección Posología y forma de administración)

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

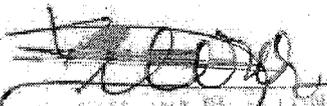
Mecanismo de Acción

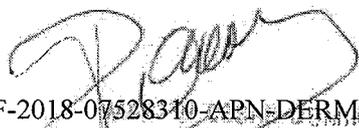
La hiperfenilalaninemia (HPA) se diagnostica como un aumento anormal de los niveles plasmáticos de fenilalanina y, generalmente, está causada por mutaciones autosómicas recesivas en los genes que codifican la enzima fenilalanina hidroxilasa (en el caso de la fenilcetonuria, PKU) o las enzimas implicadas en la biosíntesis o regeneración de la 6R-tetrahidrobiopterina (6R-BH4) (en el caso de la deficiencia de BH4). La deficiencia de BH4 es un grupo de trastornos derivados de mutaciones o deleciones en el gen que codifica una de las 5 enzimas implicadas en la biosíntesis o reutilización de la BH4. En ambos casos, la fenilalanina no puede transformarse de manera eficaz en el aminoácido tirosina, lo que provoca un aumento de los niveles plasmáticos de fenilalanina.

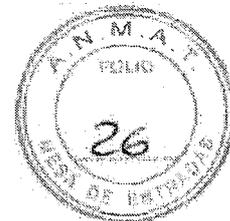
La sapropterina es una versión sintética de la 6R-BH4 natural, que es un co-factor de las hidroxilasas de la fenilalanina, la tirosina y el triptófano.

La justificación de la administración de Kuvan en pacientes con PKU que responde a BH4 es aumentar la actividad de la fenilalanina hidroxilasa defectuosa y así aumentar o restituir el metabolismo oxidativo de la fenilalanina lo suficiente para reducir o mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina, evitar o reducir aún más la acumulación de fenilalanina, y aumentar la tolerancia a la ingesta de fenilalanina en la dieta. La justificación de la administración de Kuvan en pacientes con deficiencia de BH4 es restituir los niveles deficitarios, restableciendo la actividad de la fenilalanina hidroxilasa.

Eficacia clínica


LIC. CARI ANA B. GIL
APODERADA
GOBIERNO DE A


Especialista
Directo. Técnico
N.º 18020 - M.P. 18042



ANMAT
Paraguay
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

El programa de desarrollo clínico en fase III de Kuvan incluyó 2 ensayos randomizados y controlados con placebo en pacientes con PKU. Los resultados de estos ensayos demostraron la eficacia de Kuvan para reducir los niveles plasmáticos de fenilalanina y aumentar la tolerancia a la ingesta de fenilalanina.

En 88 pacientes con un control insuficiente de la PKU y con niveles plasmáticos de fenilalanina elevados en el periodo de selección, la administración de 10 mg/Kg/día de sapropterina dihidrocloruro redujo significativamente los niveles plasmáticos de fenilalanina en comparación con el placebo. Los niveles plasmáticos basales de fenilalanina en el grupo tratado con Kuvan y en el que recibió placebo era similar, con una media \pm DE de niveles plasmáticos basales de fenilalanina de $843 \pm 300 \mu\text{mol/L}$ y $888 \pm 323 \mu\text{mol/L}$, respectivamente. La media \pm DE de la disminución de los niveles plasmáticos de fenilalanina respecto al valor basal al final de periodo de 6 semanas del estudio fue de $236 \pm 257 \mu\text{mol/L}$ para el grupo tratado con sapropterina ($n=41$) frente a un aumento observado en el grupo que recibió placebo de $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/L}$ ($n=47$) ($p<0,001$). En los pacientes con unos niveles plasmáticos basales de fenilalanina $\geq 600 \mu\text{mol/L}$, el 41,9% (13/31) de los tratados con sapropterina y el 13,2% (5/38) de los tratados con placebo, presentaron niveles plasmáticos de fenilalanina $< 600 \mu\text{mol/L}$ al final del periodo de 6 semanas del estudio ($p=0,012$).

En un estudio independiente de 10 semanas de duración, controlado con placebo, a 45 pacientes con PKU y concentraciones sanguíneas de fenilalanina controladas gracias a una dieta estable restrictiva en fenilalanina (fenilalanina plasmática $\leq 480 \mu\text{mol/L}$ en el momento de la inclusión) se les asignó aleatoriamente una proporción 3:1 a un tratamiento con sapropterina dihidrocloruro 20 mg/Kg/día ($n=33$) o placebo ($n=12$). Tras 3 semanas de tratamiento con sapropterina dihidrocloruro 20 mg/Kg/día, los niveles de fenilalanina plasmáticos se redujeron de forma significativa; la media \pm DE de la disminución desde los niveles basales de fenilalanina en este grupo fue $149 \pm 134 \mu\text{mol/L}$ ($p<0,001$). Tras 3 semanas, los sujetos de ambos grupos, sapropterina y placebo, mantuvieron sus dietas restrictivas en fenilalanina y la ingesta de fenilalanina se aumentó o redujo utilizando suplementos de fenilalanina estandarizados con el fin de mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina $< 360 \mu\text{mol/L}$. Se observó una

Dra. CATERINA BELETTANI
APODERADA
GOBBI NOVAG S A

Dra. CATERINA BELETTANI
APODERADA
IF-2018-07528310-APN-#DERM#ANMAT
M.N. 18042 M.P. 18042



diferencia significativa en la tolerancia a la ingesta de fenilalanina en el grupo tratado con sapropterina con respecto al que recibió placebo. La media \pm DE del aumento de la tolerancia a la ingesta de fenilalanina fue de $17,5 \pm 13,3$ mg/Kg/día en el grupo tratado con 20 mg/Kg/día de sapropterina dihidrocloruro en comparación con $3,3 \pm 5,3$ mg/Kg/día en el grupo que recibió placebo ($p=0,006$). En el grupo tratado con sapropterina, la media \pm DE de la tolerancia total a la ingesta de fenilalanina fue de $38,4 \pm 21,6$ mg/kg/día durante el tratamiento con 20 mg/Kg/día de sapropterina dihidrocloruro en comparación con $15,7 \pm 7,2$ mg/Kg/día antes del tratamiento.

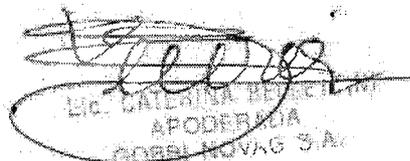
Población pediátrica

La seguridad, eficacia y farmacocinética poblacional de Kuvan fueron estudiadas en un ensayo multicéntrico abierto, randomizado y controlado en niños < 4 años con un diagnóstico confirmado de PKU.

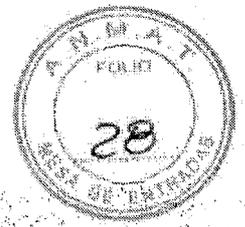
Se randomizó a 56 pacientes pediátricos < 4 años con PKU en proporción 1:1 para recibir 10 mg/Kg/día de Kuvan más una dieta restrictiva en fenilalanina ($n = 27$) o solo una dieta restrictiva en fenilalanina ($n = 29$) durante un periodo de estudio de 26 semanas.

Se pretendía que todos los pacientes mantuviesen concentraciones sanguíneas de fenilalanina dentro de un intervalo de 120-360 $\mu\text{mol/L}$ (definidas como ≥ 120 a < 360 $\mu\text{mol/L}$) mediante la ingesta dietética monitorizada durante el periodo de estudio de 26 semanas. Si tras aproximadamente 4 semanas la tolerancia a la fenilalanina de un paciente no había aumentado $> 20\%$ con respecto al valor basal, la dosis de Kuvan se incrementaba en un único paso a 20 mg/Kg/día.

Los resultados de este ensayo demostraron que la dosificación diaria de 10 o 20 mg/Kg/día de Kuvan más una dieta restrictiva en fenilalanina generaba mejoras estadísticamente significativas en la tolerancia a la ingesta de fenilalanina en comparación con la restricción de la ingesta de fenilalanina sola, al tiempo que mantenía las concentraciones sanguíneas de fenilalanina dentro del intervalo establecido como objetivo (≥ 120 a < 360 $\mu\text{mol/L}$). La tolerancia a la ingesta de fenilalanina media ajustada en el grupo tratado con Kuvan más restricción de fenilalanina fue de 80,6 mg/Kg/día y estadísticamente mayor ($p < 0,001$) que la tolerancia a la ingesta de fenilalanina media ajustada del grupo tratado con terapia de fenilalanina sola (50,1 mg/Kg/día).


LIC. CATERINA BERESINI
APODERADA
CORRIJORA S.A.


LIC. MARTÍN JOSÉ DOMÍNGUEZ
IF-2018-07528310-APN-DERM#ANMAT
Licenciado Técnico
M.N. 15420 M.P. 18042
CORRIJORA S.A.



Se han realizado estudios limitados en pacientes menores de 4 años con deficiencia de BH4 utilizando otra formulación del mismo principio activo (sapropterina) u otra preparación de BH4 no registrada.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La sapropterina se absorbe después de la administración oral del comprimido disuelto y la concentración máxima en sangre (C_{max}) se alcanza al cabo de 3 o 4 horas de la administración en ayunas. Los alimentos afectan a la velocidad y la magnitud de absorción de sapropterina. La absorción de sapropterina es mayor tras la ingestión de una comida rica en grasas y caloría, en comparación con la absorción en ayunas, lo que resulta como media en una concentración plasmática máxima alcanzada 4 o 5 horas después de la administración entre un 40 y un 85% mayor.

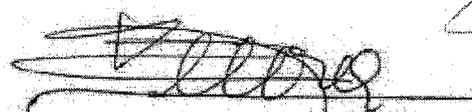
La biodisponibilidad absoluta o la biodisponibilidad en humanos tras la administración oral se desconocen.

Distribución

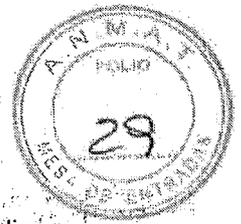
En estudios no clínico, la sapropterina se distribuyó principalmente a los riñones, las glándulas suprarrenales y al hígado, tal y como determinan los niveles de las concentraciones de biopterina total y reducida. En ratas, tras la administración de sapropterina dihidrocloruro marcada radioactivamente, se detectó radioactividad en fetos. La excreción de biopterina total en la leche materna se demostró en las ratas por vía intravenosa. Tras la administración oral en ratas de 10 mg/Kg de sapropterina dihidrocloruro, no se observó aumento en las concentraciones de biopterina total en fetos ni en leche materna.

Biotransformación

La sapropterina dihidrocloruro se metaboliza principalmente en el hígado a dihidrobiopterina y biopterina. Dado que la sapropterina dihidrocloruro es una versión


Lic. CATERINA EL LETTINI
APODERADA
QUEBET NOVA S.A.


ANMAT
IF-2018-07528310-APN-DERM#ANMAT



sintética de la 6R-BH4 natural, se puede deducir razonablemente que su metabolismo será similar, incluida la regeneración de 6R-BH4.

Eliminación

Tras la administración intravenosa en ratas, la sapropterina dihidrocloruro se elimina principalmente en la orina. Tras la administración oral, se elimina principalmente en las heces mientras que en la orina se eliminan pequeñas cantidades.

Farmacocinética poblacional

El análisis de la farmacocinética poblacional de la sapropterina, que incluyó a pacientes desde el nacimiento hasta los 49 años de edad, mostró que el peso corporal es la única covariable que afecta sustancialmente al aclaramiento o al volumen de distribución.

Interacciones del medicamento

Basado en un estudio *in vitro*, existe la posibilidad de que Kuvan inhiba la p-glucoproteína (P-gp) y la proteína resistente al cáncer de mama (PRCM) en el intestino a dosis terapéuticas. Se desconocen las implicaciones de estos hallazgos. La administración conjunta de Kuvan puede aumentar la exposición sistémica a medicamentos que son sustratos para la P-gp o la PRCM. *In vitro*, la sapropterina no inhibió CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4/5, ni indujo CYP1A2, 2B6, ni 3A4/5.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica (SNC, respiratorio, cardiovascular, genitourinario) y toxicidad para la reproducción.

Se observó una mayor incidencia de morfología microscópica renal alterada (basofilia en el túbulo recolector) en ratas, tras la administración oral crónica de sapropterina dihidrocloruro a dosis iguales o ligeramente superiores a las dosis máximas recomendadas en humanos.


Lic. CATERINA BELOTTINI
APODEMADA
GOBIERNO DE BUENOS AIRES


Lic. CESAR DOMINGUEZ
Farmacólogo
Directivo Técnico
PAB. 16-20 - M.P. 18042
IF-2018-07528310-APN-DERM#ANMAT



Se observó que la sapropterina era un mutágeno débil en células bacterianas y se detectó un aumento de anomalías cromosómicas en células de pulmón y ovario de hámster chino. No obstante, la sapropterina no ha demostrado capacidad genotóxica en la prueba in vitro con linfocitos humanos ni en las pruebas in vivo con micronúcleos de ratón.

No se observó actividad oncogénica en un estudio sobre carcinogénesis oral en ratones con dosis de hasta 250 mg/Kg/día (entre 12,5 y 50 veces el rango de dosis terapéutica en humanos).

Se ha observado émesis tanto en los estudios de seguridad farmacológica como en los estudios de toxicidad con dosis repetidas. Se considera que la émesis está relacionada con el pH de la solución de sapropterina.

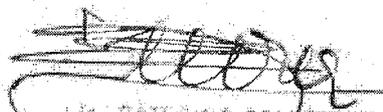
No se detectó evidencia clara de actividad teratogénica en ratas ni conejos a dosis aproximadamente 3 y 10 veces las dosis máximas recomendadas en humanos, en función de la superficie corporal.

Posología – Modo de Administración

El tratamiento con Kuvan debe iniciarse y supervisarse por un especialista en el tratamiento de la fenilcetonuria y en la deficiencia de BH4.

Durante el tratamiento con Kuvan, es necesario realizar un control activo de la ingesta de fenilalanina y de proteínas totales para asegurar un control adecuado de los niveles plasmáticos de fenilalanina y un equilibrio nutricional.

Como la HPA debida a la PKU o a la deficiencia de BH4 es una afección crónica, una vez que se compruebe la respuesta, Kuvan se administrará como tratamiento a largo plazo. Sin embargo los datos disponibles sobre el tratamiento a largo plazo son limitados.


LIC. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVATO S.A.


LIC. MARÍA DEL ROSARIO DOMÍNGUEZ
IF-2018-07528310-APN-DERM#ANMAT
15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVATO S.A.



Posología

Kuvan se presenta en comprimidos de 100 mg. La dosis diaria calculada en base al peso corporal debe redondearse al múltiplo de 100 más próximo. Por ejemplo, una dosis calculada de entre 401 y 450 mg se debe redondear a la baja a 400 mg, correspondiente a cuatro comprimidos. Una dosis calculada de entre 451 y 499 mg debe redondearse hasta 500 mg correspondientes a 5 comprimidos.

PKU

La dosis inicial de Kuvan en pacientes adultos y pediátricos que padecen PKU es de 10 mg/Kg de peso una vez al día. La dosis se ajusta generalmente entre 5 y 20 mg/Kg/día, para alcanzar y mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina adecuados definidos por el médico.

Deficiencia de BH4

La dosis inicial de Kuvan en pacientes adultos y pediátricos que padecen deficiencia de BH4 es de 2 a 5 mg/Kg de peso corporal en dosis diaria total. La dosis se puede ajustar hasta alcanzar un total de 20 mg/Kg al día.

Población pediátrica

La posología es la misma para adultos y niños.

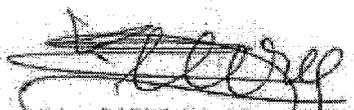
Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Kuvan en pacientes mayores de 65 años. La prescripción de Kuvan a pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

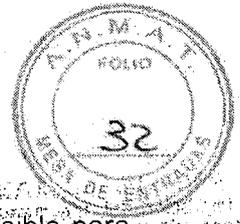
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Kuvan en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La prescripción a estos pacientes se debe realizar con precaución.

Determinación de la respuesta


Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOSBI NOVAG S.A.


Lic. JUAN DOMINGUE
Directo Técnico
M.N. 15460 M.P. 18042
C.A. NOVAG S.A.

IF-2018-07528310-APN-DERM#ANMAT



Es muy importante iniciar el tratamiento con Kuvan tan pronto como sea posible para evitar la aparición de manifestaciones clínicas irreversibles de alteraciones neurológicas en pacientes pediátricos así como de déficits cognitivos y alteraciones psiquiátricas en adultos debidas a niveles elevados sostenidos de fenilalanina plasmática.

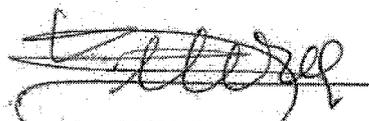
La respuesta al Kuvan viene determinada por una reducción de la fenilalanina plasmática. Los niveles de fenilalanina en sangre se deben medir antes de iniciar el tratamiento con Kuvan y tras una semana de tratamiento con la dosis inicial recomendada de Kuvan. Si se observa una reducción en la fenilalanina plasmática no satisfactoria, se puede aumentar la dosis de Kuvan semanalmente hasta los 20 mg/Kg/día con una monitorización semanal continua de la concentración plasmática de fenilalanina durante un mes. A lo largo de este periodo, la ingesta de fenilalanina con la dieta se debe mantener constante.

Una respuesta satisfactoria se define como una reducción en los niveles plasmáticos de fenilalanina de $\geq 30\%$ o alcanzar los objetivos terapéuticos de fenilalanina plasmática definidos para un paciente individual por el médico que lo trata. Los pacientes en los que no se logra este nivel de respuesta en el mes de prueba, deben considerarse como no respondedores al tratamiento; estos pacientes no se deben tratar con Kuvan y se debe interrumpir su administración.

Una vez establecida la respuesta a Kuvan, la dosis se puede ajustar en un rango de entre 5 y 20 mg/Kg/día según la respuesta al tratamiento.

Se recomienda analizar los niveles plasmáticos de fenilalanina y tirosina una o dos semanas después de cada ajuste de dosis y monitorizarlos frecuentemente a partir de entonces bajo la dirección del médico responsable. Las pacientes tratados con Kuvan deben continuar el tratamiento con una dieta restrictiva en fenilalanina y someterse a evaluación clínica regular (como monitorización de los niveles de fenilalanina y tirosina en sangre, ingesta de nutrientes y desarrollo psicomotriz).

Ajustes de dosis


Lic. CATERINA BELLETTINI
APROVEDADA
GOBBI NOVAG S.A.


LIC. CESAR DOMINGUE
Farmacólogo
Arbitro Técnico
IF-2018-07528310-APN-DERM#ANMAT

Es posible que el tratamiento con Kuvan reduzca los niveles plasmáticos de fenilalanina por debajo del nivel terapéutico deseado. Puede ser necesario ajustar la dosis de Kuvan o modificar la ingesta de fenilalanina con la dieta para alcanzar y mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina dentro de los límites terapéuticos deseados.

Se deben determinar los niveles plasmáticos de fenilalanina y de tirosina, en especial en los niños, de una a dos semanas después de cada ajuste de la dosis, y monitorizarlos de forma frecuente desde entonces, bajo la supervisión del médico responsable del tratamiento.

Si se observa un control inadecuado de los niveles plasmáticos de fenilalanina durante el tratamiento con Kuvan, se debe verificar el cumplimiento del tratamiento prescrito por parte del paciente, y de la dieta, antes de considerar la posibilidad de un ajuste de la dosis de Kuvan.

La interrupción del tratamiento con Kuvan debe efectuarse solamente bajo la supervisión del médico. Será necesaria una monitorización más frecuente, debido al posible aumento de los niveles plasmáticos de fenilalanina. Puede ser necesario modificar la ingesta de fenilalanina con la dieta para mantener los niveles plasmáticos dentro de los límites terapéuticos deseados.

Forma de administración

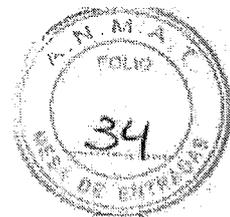
Los comprimidos de Kuvan deben administrarse con una comida para aumentar la absorción.

Para pacientes con PKU debe administrarse Kuvan en forma de dosis única diaria y a la misma hora cada día preferiblemente por la mañana.

Para pacientes con deficiencia de BH4, debe dividirse la dosis total diaria en 2 o 3 administraciones distribuidas a lo largo del día.

Debe advertirse a los pacientes que no deben ingerir la cápsula con desecante incluida en el frasco.


Lic. CATERINA BALLESTRINI
APODERADA
GOBBI NOVAL S.A.



El número de comprimidos prescritos se introducirán en un vaso o taza de agua revolviendo hasta que se disuelvan. Pueden necesitarse algunos minutos para que los comprimidos se disuelvan. Para que se disuelvan antes los comprimidos pueden romperse. Pueden observarse pequeñas partículas en la solución que no afectarán la eficacia del medicamento. La solución debe beberse en los 15 o 20 minutos siguientes a su preparación.

Adultos

El número de comprimidos prescritos deben introducirse en un vaso o taza con 120-240 mL de agua y revolverse hasta su disolución.

Población pediátrica

Niños de peso corporal superior a 20 Kg

El número de comprimidos prescritos deben introducirse en un vaso o taza con hasta 120 mL de agua y revolverse hasta su disolución.

Niños de hasta 20 Kg de peso corporal

En el envase de Kuvan no se incluyen los dispositivos necesarios para la administración a niños de hasta 20 Kg de peso corporal (es decir, la taza de medicación con graduaciones correspondientes a 20, 40, 60 y 80 mL y las jeringas de dosificación oral de 10 ml y 20 mL graduadas en divisiones de 1 mL).

Dependiendo de la dosis (en mg/Kg/día), se debe disolver el número correspondiente de comprimidos en el volumen de agua indicado en las Tablas 1-4, de modo que el cálculo del volumen de solución que es preciso administrar se realiza en función de la dosis diaria prescrita. El número de comprimidos prescritos para una dosis de 2, 5, 10 o 20 mg/Kg/día se debe introducir en una taza de medicación (con marcas de graduación correspondientes a 20, 40, 60 y 80 mL) junto con la cantidad de agua indicada en las Tablas 1-4, y revolverse hasta su disolución.

Cuando, de acuerdo con la dosis diaria prescrita, sea necesario administrar una parte de esta solución, se debe utilizar una jeringa de dosificación oral para extraer de la taza



de medicación el volumen de solución que es preciso administrar y transferirlo a un vaso o taza para la administración del medicamento. En los niños pequeños que no puedan beber de un vaso o una taza, la solución correspondiente a la dosis diaria prescrita puede administrarse directamente en la boca utilizando la jeringa de dosificación oral. Se debe utilizar una jeringa de dosificación oral de 10 mL para la administración de volúmenes ≤ 10 mL y una jeringa de dosificación oral de 20 mL para la administración de volúmenes >10 mL.

La Tabla 1 incluye la información posológica para niños de hasta 20 Kg de peso correspondiente a una dosis de 2 mg/Kg al día, la Tabla 2 información posológica correspondiente a 5 mg/Kg al día, la Tabla 3 información posológica correspondiente a 10 mg/Kg al día y la Tabla 4 información posológica correspondiente a 20 mg/Kg al día.

Tabla 1: Tabla de dosificación de 2 mg/Kg al día para niños de hasta 20 Kg de peso

Peso (Kg)	Dosis total (mg/día)	Número de comprimidos que es preciso disolver	Volumen de disolución (mL)	Volumen de solución que es preciso administrar (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


Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.



20	40	1	80	32
----	----	---	----	----

*Refleja el volumen de la dosis total diaria.

Desechar la solución no utilizada luego de 20 minutos de la disolución de los comprimidos.

Tabla 2: Tabla de dosificación de 5 mg/Kg al día para niños de hasta 20 Kg de peso

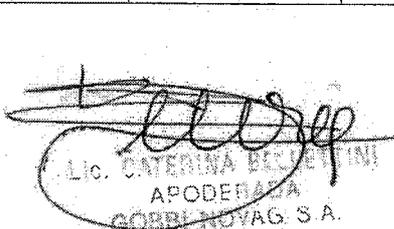
Peso (Kg)	Dosis total (mg/día)	Número de comprimidos que es preciso disolver	Volumen de disolución (mL)	Volumen de solución que es preciso administrar (mL)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	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

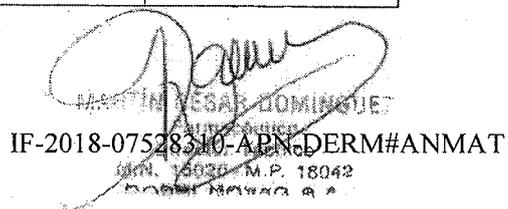
*Refleja el volumen de la dosis total diaria.

Desechar la solución no utilizada luego de 20 minutos de la disolución de los comprimidos.

Tabla 3: Tabla de dosificación de 10 mg/Kg al día para niños de hasta 20 Kg de peso

Peso (Kg)	Dosis total (mg/día)	Número de comprimidos que es preciso disolver	Volumen de disolución (mL)	Volumen de solución que es preciso administrar (mL)*
-----------	----------------------	---	----------------------------	--


 Lic. CATERINA DEL ROSARIO APODERADA
 GOB. NOVA S.A.


 MARTÍN VESPA DOMÍNGUEZ
 IF-2018-07528310-APN-**DERM**#ANMAT
 B.N. 15035 M.P. 18042



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

*Refleja el volumen de la dosis total diaria.

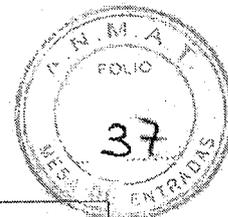
Desechar la solución no utilizada luego de 20 minutos de la disolución de los comprimidos.

Tabla 4: Tabla de dosificación de 20 mg/Kg al día para niños de hasta 20 Kg de peso

Peso (Kg)	Dosis total (mg/día)	Número de comprimidos que es preciso disolver	Volumen de disolución (mL)	Volumen de solución que es preciso administrar (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

[Handwritten signature]
 LIC. ...
 APODERADA
 GOBBI NOVAB...

[Handwritten signature]
 IF-2018-07328310-APN-DERM#ANMAT
 Director Técnico
 M.N. 15020-M.P. 15042
 página 14 de 21



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

*Refleja el volumen de la dosis total diaria.

Desechar la solución no utilizada luego de 20 minutos de la disolución de los comprimidos.

Después de la administración: se debe desechar cualquier resto de solución sobrante, ya que no debe utilizarse una vez transcurridos 20 minutos.

Para la limpieza, se debe extraer el émbolo del cuerpo de la jeringa de dosificación oral. Ambas partes de la jeringa de dosificación oral y la taza de medicación deben lavarse con agua tibia y secarse al aire. Una vez seca la jeringa de dosificación oral, el émbolo se debe introducir de nuevo en el cuerpo de la jeringa. La jeringa de dosificación oral y la taza de medicación deben guardarse para el próximo uso.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

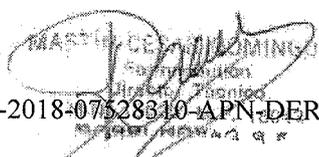
Advertencias y precauciones generales de empleo

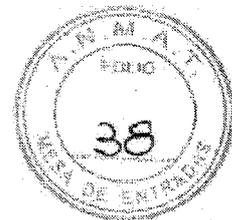
Ingesta alimentaria

Los pacientes tratados con Kuvan deben continuar con una dieta restrictiva en fenilalanina y someterse a evaluación clínica regular (como monitorización de fenilalanina y tirosina en sangre, ingesta de nutrientes y desarrollo psicomotriz).

Valores sanguíneos bajos de fenilalanina y tirosina


LIC. CAROLINA BELTRAMI
APODERADA
BOBBI NOVATI S.A.


IF-2018-07528310-APN-DERM#ANMAT



La alteración mantenida o recurrente de la vía metabólica de la fenilalanina-tirosina-dihidroxi-L-fenilalanina (DOPA) puede producir una deficiencia en las proteínas corporales y en la síntesis de neurotransmisores. Una exposición prolongada a niveles bajos de fenilalanina y tirosina en la infancia se ha asociado a alteraciones en el desarrollo neurológico. Durante el tratamiento con Kuvan, es necesario un control activo de la ingesta de fenilalanina dietética y del total de proteínas para garantizar un control adecuado de los niveles plasmáticos de fenilalanina y tirosina así como un equilibrio nutricional.

Trastornos de la salud

Se recomienda consultar con el médico en caso de enfermedad puesto que los niveles plasmáticos de fenilalanina pueden aumentar.

Trastornos convulsivos

Se debe actuar con precaución cuando se prescriba Kuvan a los pacientes que reciben tratamiento con levodopa. En los pacientes que padecen una deficiencia de BH4 se han observado casos de convulsiones, exacerbación de las mismas, aumento de la excitabilidad y la irritabilidad durante la administración conjunta de levodopa y sapropterina (ver Interacciones medicamentosas).

Interrupción del tratamiento

Tras la interrupción del tratamiento, puede aparecer un efecto de rebote, definido como un aumento de la concentración plasmática de fenilalanina por encima de los valores existentes antes del tratamiento.

Los datos sobre el uso a largo plazo de Kuvan son limitados.

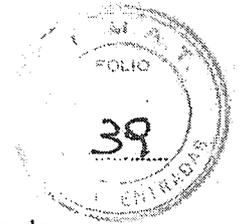
Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Gastritis


CATERINA BELLEWINI
GOBBI NOVAG S.A.


IF-2018-07528310-APN-DERM#ANMAT
Ternio
M.P. 18020 - M.P. 18042



Se notificó gastritis como una reacción adversa. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de gastritis.

Interacciones medicamentosas

Aunque no se han estudiado los efectos de la administración simultánea de inhibidores de la dihidrofolato reductasa (p. ej. metotrexato, trimetoprima), puede que estos medicamentos interfieran en el metabolismo de BH4. Se recomienda precaución al usar estos medicamentos junto con Kuvan.

La BH4 es un cofactor de la óxido nítrico sintetasa. Se recomienda precaución al usar simultáneamente Kuvan con todos los agentes que causen vasodilatación, incluso los de administración tópica, que afectan al metabolismo o la acción del óxido nítrico (NO) incluyendo los dadores clásico de NO (p. ej. gliceril trinitrato (GTN), isosorbida dinitrato (ISDN), nitroprusido sódico (SNP), molsidomida), los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) y el minoxidilo.

La prescripción de Kuvan a pacientes en tratamiento con levodopa se debe realizar con precaución. Durante la co-administración de levodopa y sapropterina en pacientes con deficiencia de BH4, se han observado casos de convulsiones, exacerbación de las mismas, y aumento de la excitabilidad y de la irritabilidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

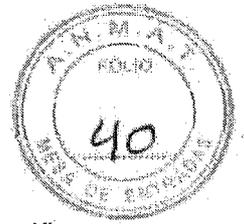
Los datos relativos al uso de Kuvan en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del embarazo, desarrollo embrionario, parto o desarrollo postnatal.

Los datos de riesgo materno y/o embrionario asociados a la enfermedad disponibles del Estudio Colaborativo de la Fenilcetonuria Materna, con una cantidad moderada de embarazos y nacimientos de niños vivos (entre 300-1.000) en mujeres afectadas por

LIG. CATERINA BILETTI
APOCERADA

IF-2018-07528310-APN-DERM#ANMAT

Oficial Técnico
M.N. 15020 - M.P. 10042



PKU, demostraron que niveles no controlados de fenilalanina superiores a 600 $\mu\text{mol/L}$ están asociados a una incidencia muy elevada de anomalías neurológicas, cardíacas y del crecimiento y a dimorfismo facial.

Por lo tanto, se deben controlar estrictamente los niveles plasmáticos de fenilalanina de la madre antes y durante el embarazo. Si no se controlan estrictamente los niveles plasmáticos de fenilalanina de la madre antes y durante el embarazo puede ser nocivo para la madre y el feto. En este grupo de pacientes, el tratamiento de primera línea es la restricción de la ingesta de dieta, supervisada por el médico antes y durante todo el embarazo.

Se debe considerar el uso de Kuvan sólo si una dieta estricta no reduce satisfactoriamente los niveles plasmáticos de fenilalanina. La prescripción de Kuvan a mujeres embarazadas se debe realizar con precaución.

Lactancia

Se desconoce si la sapropterina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Kuvan no se debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

En los estudios preclínicos no se observaron efectos de la sapropterina sobre la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

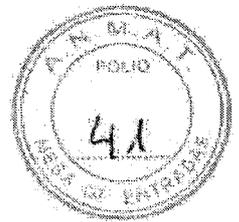
La influencia de Kuvan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Aproximadamente el 35% de los 579 pacientes de edad igual o superior a 4 años tratados con sapropterina dihidrocloruro (5 a 20 mg/Kg/día) en los ensayos clínicos con


CATERINA BELLENTINI
Gerente Técnico
M.N. 2000 - M.P. 18042
COSEI NOVOS S.A.



Kuvan experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea y rinorrea.

En un ensayo clínico posterior, aproximadamente el 30 % de los 27 niños menores de 4 años tratados con sapropterina dihidrocloruro (10 o 20 mg/Kg/día) experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son "disminución de los niveles de aminoácidos" (hipofenilalaninemia), vómitos y rinitis.

Tabla de reacciones adversas

En los ensayos clínicos pivotaes con Kuvan, se han detectado las siguientes reacciones adversas.

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada a continuación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad (incluidas reacciones alérgicas graves) y erupciones

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Hipofenilalaninemia

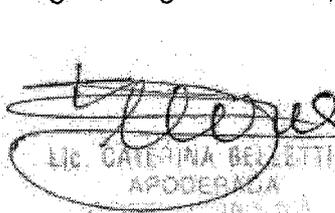
Trastornos del sistema nervioso:

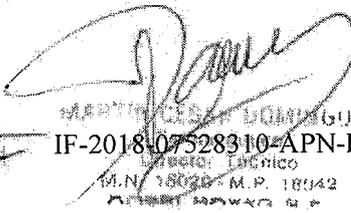
Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Muy frecuentes: Rinorrea

Frecuentes: Dolor faringolaríngeo, congestión nasal, tos


LIC. CATERINA BELLETTIN
APODERADA


MARTINCES DOMÍNGUEZ
IF-2018-07528310-APN-DERM#ANMAT
Especialista Técnico
M.N. 18020 M.P. 18042



Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Diarrea, vómitos, dolor abdominal

Experiencia post-comercialización, frecuencia desconocida (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-comercialización: dispepsia, gastritis, náuseas, dolor esofaríngeo, dolor orofaríngeo y faringitis.

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños fueron básicamente similares a las de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

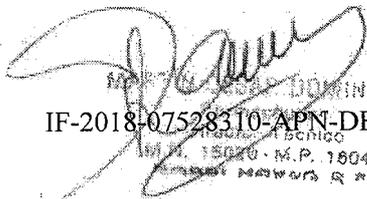
Sobredosificación

Se han notificado cefalea y mareos tras la administración de sopropterina dihidrocloruro por encima de la dosis máxima recomendada de 20 mg/Kg/día. El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático. Se observó un acortamiento del intervalo QT (-8,32 msec) en un estudio con una única dosis supraterapéutica de 100 mg/Kg (5 veces la dosis máxima recomendada). Esto debería tenerse en consideración en el caso de pacientes con acortamiento del intervalo QT preexistente (p.ej. pacientes con síndrome de QT corto).

En caso de sospecha de una sobredosis con Kuvan, dirigirse al hospital más cercano o contactar los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.


LIDIA CATIERRA
APODERADA
CORBI NOVAS S.A.


JOSÉ DOMÍNGUEZ
IF-2018-07528310-APN-DERM#ANMAT
M.P. 16042
página 20 de 21



Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Condiciones de conservación

Consérvese a temperatura por debajo de 25 ° C. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Presentación

Envase contiendo frasco con 30, 120 y 240 comprimidos dispersables.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.056

Elaborado en: Excella GmbH & Co. KG, Feucht, Alemania

Acondicionado por: Biomarin International Limited, Shanbally, Ringaskiddy, County Cork - Irlanda.

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires - Representante de Biomarin International Limited, Irlanda

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico.

Atención al cliente: 0800-333-1752.

Fecha de la última revisión: Febrero de 2016

LIC. CATERINA BULLETTINI
FARMACÉUTICA
GOBBI NOVAG S.A.

MARTÍN DOMÍNGUEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
N.º 18520 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-07528310-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 19 de Febrero de 2018

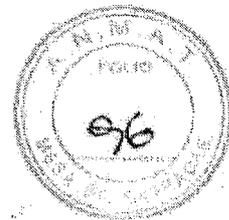
Referencia: prospecto kuan

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.19 17:13:01 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.19 17:13:03 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Kuvan® 100 mg
Comprimidos dispersables- Vía Oral
Sapropterina dihidrocloruro

Venta bajo receta

Industria Alemana

Lea todo el prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Puede tener que leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe dárselo a otras personas. Puede dañarlos aunque presenten los mismos síntomas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

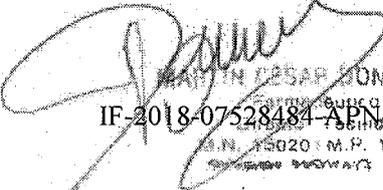
1. Qué es Kuvan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Kuvan
3. Cómo tomar Kuvan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kuvan
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES KUVAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Kuvan contiene el principio activo sapropterina, que es una copia sintética de una sustancia propia del cuerpo llamada tetrahidrobiopterina (BH4). La BH4 es necesaria en el cuerpo para transformar un aminoácido llamado fenilalanina en otro aminoácido llamado tirosina.

Kuvan se utiliza para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia (HPA) o fenilcetonuria


LIC. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
BOBBI NOVAG S.A.


MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
IF-2018-07528484-APN-DERM#ANMAT
página 1 de 10



(PKU) en adultos y en niños de cualquier edad. La HPA y la PKU se deben a niveles anormalmente elevados de fenilalanina en sangre, que pueden ser nocivos. Kuvan reduce estos niveles en algunos pacientes que responden a BH4 y puede ayudar a aumentar la cantidad de fenilalanina que puede incluirse en la dieta.

Kuvan también se usa para el tratamiento de una enfermedad hereditaria denominada deficiencia de BH4 en los adultos y en los niños de cualquier edad, en la que el cuerpo no puede producir suficiente BH4. Debido a que los niveles de BH4 son muy bajos, el organismo no puede utilizar de forma adecuada la fenilalanina y los niveles de este aminoácido aumentan teniendo efectos perjudiciales. Al sustituir la BH4 que el cuerpo no puede producir, Kuvan reduce el exceso dañino de fenilalanina en la sangre y aumenta la tolerancia a la fenilalanina de la dieta.

2. QUE NECESITA SABER ANTES DE TOMAR KUVAN

No tome Kuvan

Si es alérgico (hipersensible) a la sapropterina o a cualquiera de los demás componentes de Kuvan (incluidos en la sección 6).

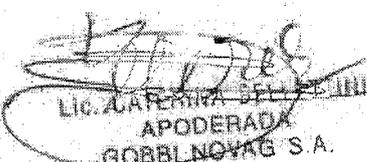
Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Kuvan, en especial:

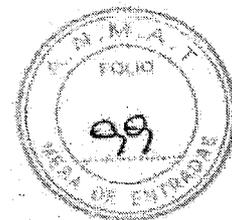
- si tiene 65 años o más
- si tiene problemas de riñón o hígado
- si está enfermo. Se recomienda consultar con el médico en caso de enfermedad debido a que los niveles de fenilalanina en sangre pueden aumentar
- si tiene predisposición a las convulsiones
- si tiene acidez (sensación de ardor en el pecho)
- si tiene gastritis (inflamación de la pared del estómago).

Cuando reciba tratamiento con Kuvan, su médico le realizará análisis de sangre para verificar el contenido de fenilalanina y tirosina y poder decidir ajustar la dosis de Kuvan o la dieta en caso necesario.

Debe continuar el tratamiento dietético según las recomendaciones de su médico. No


LIC. CAROLINA BELLELLI
APODERADA
GOBBI NOVAK S.A.


M. CECILIA DOMÍNGUEZ
IF-2018-07528484-APN-DERM#ANMAT
M.N. 10020 - M.P. 18042



Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Kuvan afecte la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Kuvan

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. CÓMO TOMAR KUVAN

Siga exactamente las instrucciones de administración de Kuvan indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

PKU

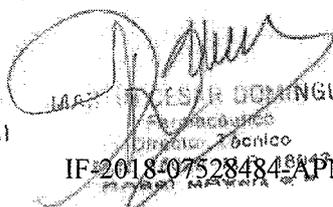
La dosis inicial habitual de Kuvan en adultos y niños con PKU es de 10 mg por Kg de peso corporal. Tome los comprimidos dispersables una vez al día, con una comida para aumentar la absorción, y a la misma hora cada día, preferentemente por la mañana. Su médico puede ajustar la dosis, generalmente entre 5 y 20 mg diarios por Kg de peso, según su estado.

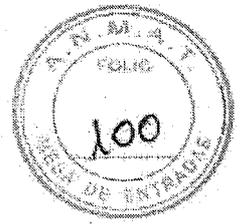
Deficiencia de BH4

La dosis inicial habitual de Kuvan en adultos y niños con deficiencia de BH4 es de 2 a 5 mg por Kg de peso corporal. Tome Kuvan, con una comida para aumentar la absorción. Divida la dosis total diaria en 2 o 3 dosis administradas a lo largo del día. Su médico puede ajustar la dosis hasta 20 mg diarios por Kg de peso, según su estado.

La siguiente tabla es un ejemplo de cómo calcular la dosis adecuada:


LIC. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


LIC. CESAR DOMINGUEZ
DIRECTOR TÉCNICO
IF: 2018-07528484-APN-DERM#ANMAT



Peso corporal (Kg)	Número de comprimidos (Kuvan dosis de 10 mg/Kg)	Número de comprimidos (Kuvan dosis de 20 mg/Kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Forma de administración

Para pacientes con PKU, la dosis total diaria se toma una vez al día y a la misma hora cada día preferiblemente por la mañana.

Para pacientes con deficiencia de BH4, la dosis total diaria se divide en 2 o 3 dosis distribuidas a lo largo del día

Uso en todos los pacientes

Deposite los comprimidos recetados en un vaso o una taza de agua, tal como se describe exactamente a continuación, y revuelva hasta que se disuelvan.

Los comprimidos pueden necesitar unos minutos para disolverse. Para que los comprimidos se disuelvan antes puede triturarlos. Puede que se observen pequeñas partículas en la solución que no afectarán a la eficacia del medicamento. Beba la preparación disuelta de Kuvan con una comida, en los 15 o 20 minutos siguientes a su preparación.

No ingiera la cápsula con desecante incluida en el frasco.

Uso en adultos

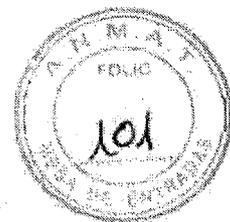
Se deben colocar los comprimidos en un vaso o una taza (120 a 240 mL) de agua y revolver hasta que se disuelvan.

Uso en niños de peso corporal superior a 20 Kg

Se deben colocar los comprimidos recetados en un vaso o una taza (como máximo, 120 mL) de agua y revolver hasta que se disuelvan.


LIC. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


LIC. CESAR DOMINGUEZ
IF-2018-07528484-APN-DERM#ANMAT
Dirección Técnica
MONT 15020 - M.F. 18042
página 5 de 10



Uso en niños de hasta 20 Kg de peso corporal

La dosis de Kuvan se basa en el peso corporal, que irá cambiando a medida que crezca el niño. Su médico le indicará:

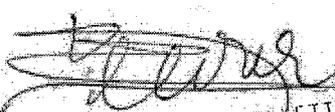
- el número de comprimidos de Kuvan necesarios para cada dosis
- la cantidad de agua necesaria para mezclar cada dosis de Kuvan
- la cantidad de solución que debe administrar al niño para la dosis prescrita

El niño debe beber la solución de Kuvan con una comida. Administre al niño la cantidad de solución prescrita en los 15 o 20 minutos siguientes a su disolución. Si no puede administrar la dosis al niño en los 15 o 20 minutos siguientes a la disolución de los comprimidos, tire a la basura el medicamento sin utilizar. Tendrá que preparar una nueva solución, ya que la solución no utilizada no se debe usar una vez transcurridos 20 minutos.

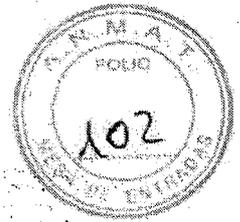
Materiales necesarios para preparar y administrar al niño la dosis de Kuvan

- El número de comprimidos de Kuvan necesarios para una dosis
- Una taza de medicación con marcas de graduación correspondientes a 20, 40, 60 y 80 mL
- Un vaso o una taza
- Una cucharita o un utensilio limpio para revolver
- Una jeringa de dosificación oral (graduada en divisiones de 1 mL; una jeringa de 10 mL para la administración de volúmenes ≤ 10 mL o una jeringa de 20 mL para la administración de volúmenes > 10 mL)

Deposite los comprimidos recetados en la taza de medicación. Vierta en la taza de medicación la cantidad de agua indicada por su médico (p. ej., su médico le dijo que utilizase 20 mL para disolver un comprimido de Kuvan). Compruebe que la cantidad de líquido se alinea (en la marca de graduación correspondiente en la taza de medicación) con la cantidad indicada por su médico. Revuelva con la cucharita o el utensilio limpio hasta que los comprimidos se disuelvan.


LIC. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
BOBBI NOVAG S.A.


MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
IF-2018-07528484-APN-DERM#ANMAT
M.P. 18042



Si su médico le dijo que se administre solo una parte de la solución, introduzca la punta de la jeringa de dosificación oral en la taza de medicación. Tire lentamente del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad indicada por su médico. A continuación transfiera la solución a un vaso o una taza de administración empujando lentamente el émbolo hasta que toda la solución previamente introducida en la jeringa de dosificación oral se encuentre en su interior (p. ej., si su médico le dijo que disolviese dos comprimidos de Kuvan en 40 mL de agua y administrase 30 mL al niño, tendrá que utilizar la jeringa de dosificación oral de 20 mL dos veces para extraer los 30 mL (p. ej., 20 mL + 10 mL) de solución de Kuvan y transferirlos a un vaso o una taza de administración). Utilice una jeringa de dosificación oral de 10 mL para la administración de volúmenes ≤ 10 mL o una jeringa de dosificación oral de 20 mL para la administración de volúmenes > 10 mL.

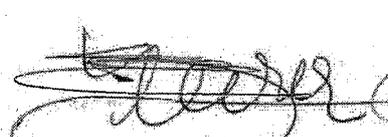
Si el bebé es demasiado pequeño para beber de un vaso o una taza, puede administrarle la preparación disuelta de Kuvan utilizando la jeringa de dosificación oral. Extraiga el volumen recetado de solución preparada en la taza de medicación e introduzca la punta de la jeringa de dosificación oral en la boca del bebé. Apunte con la punta de la jeringa de dosificación oral hacia una de las mejillas. Empuje lentamente el émbolo, de manera que una pequeña cantidad se libera a la vez, hasta administrar toda la solución contenida en la jeringa de dosificación oral.

Tire cualquier resto de solución sobrante. Extraiga el émbolo del cuerpo de la jeringa de dosificación oral. Lave ambas partes de la jeringa de dosificación oral y la taza de medicación con agua tibia y deje que se sequen al aire. Cuando la jeringa de dosificación oral esté seca, vuelva a introducir el émbolo en el cuerpo de la jeringa. Guarde la jeringa de dosificación oral y la taza de medicación para el próximo uso.

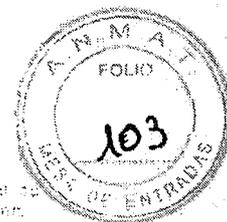
Si toma más Kuvan del que está indicado

Si toma más Kuvan del recetado, puede sufrir efectos adversos que pueden incluir dolor de cabeza y mareos. Si toma más Kuvan del recetado, debe comunicárselo de inmediato a su médico o farmacéutico.

En caso de sospecha de una sobredosis con Kuvan, dirigirse al hospital más cercano o contactar los siguientes Centros de Toxicología:


Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


ANMAT
IP-2018-07528484-APN-DERM#ANMAT
Farmacéutico
Directo Técnico
M.N. 65020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.
página 7 de 10



Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Si olvidó tomar Kuvan

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Kuvan

No interrumpa el tratamiento con Kuvan sin comentarlo previamente con su médico porque pueden aumentar los niveles de fenilalanina en sangre.

Si tuviera cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

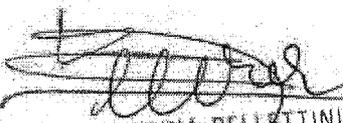
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Kuvan puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Se han notificado reacciones alérgicas (como erupciones cutáneas y reacciones graves), que en algunos casos pueden ser serias. Si tiene zonas inflamadas, irritadas y enrojecidas (urticaria), goteo nasal, pulso acelerado o irregular, inflamación de lengua o garganta, estornudos, silbidos al respirar, dificultad respiratoria grave o mareos, podría estar sufriendo una reacción alérgica grave al medicamento. Si padece estos síntomas, consulte a su médico inmediatamente.

También se ha reportado acidez (ardor en el pecho), gastritis (inflamación de la pared del estómago), náuseas, dolor esofágico, dolor orofaríngeo y dolor de garganta. La gastritis puede ser severa. Llame a su médico de inmediato si presenta alguno de estos signos o síntomas: malestar o dolor fuerte en la zona superior del estómago (abdominal), náuseas y vómitos, sangre en su vómito o heces, en heces negras o alquitranadas (melena).


LIC. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
BOBBI NOVAG S.A.


MARI CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
IF-2018-07528484-APN-DERM#ANMAT



Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Dolor de cabeza y goteo nasal.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Dolor de garganta, congestión o taponamiento nasal, tos, diarrea, vómitos, dolor de estómago y niveles demasiado bajos de fenilalanina en análisis de sangre (ver sección 2: Advertencias y precauciones).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”**

5. CONSERVACIÓN DE KUVAN

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

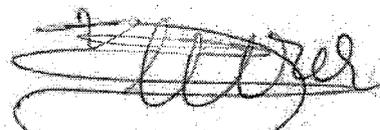
No utilice Kuvan después de la fecha de vencimiento que aparece en el frasco y en el envase. La fecha de vencimiento es el último día de ese mes.

Conservar por debajo de 25 °C.

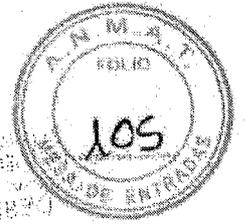
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita.

Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.


LIC. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAQ S.A.


MARTÍN CESARI DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
IF-2018-07528484-APN-**DERM**#ANMAT
página 9 de 10



6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Kuvan

- El principio activo es la sapropterina dihidrocloruro. Cada comprimido contiene 100 mg de sapropterina dihidrocloruro (equivalentes a 77 mg de sapropterina).
- Los demás componentes son manitol, hidrógeno fosfato de calcio anhidro, crospovidona tipo A, ácido ascórbico, estearil fumarato de sodio y riboflavina.

Aspecto del producto y contenido del envase

Kuvan se presenta en comprimidos dispersables. Los comprimidos dispersables son de color blanquecino a amarillo claro y llevan marcado "177" en una cara.

Está disponible en frascos con cierre de seguridad a prueba de niños con 30, 120 ó 240 comprimidos dispersables. Cada frasco contiene un pequeño tubo de plástico con desecante (gel de sílice).

Es posible que solamente se comercialicen ciertos tamaños de envases.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.056

Elaborado en: Excella GmbH & Co. KG, Feucht, Alemania

Acondicionado por: Biomarin International Limited, Shanbally, Ringaskiddy, County Cork - Irlanda.

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires - Representante de Biomarin International Limited, Irlanda

Atención al Cliente: 0800-333-1752

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico.

Fecha de revisión: Enero de 2017


Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


MARTÍN FABIAN DOMÍNGUEZ
Licenciado en Farmacia
M.N. 140097/2013 14042



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-07528484-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 19 de Febrero de 2018

Referencia: inf paciente kuvan

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.19 17:13:38 -03'00'

Analia Claudia Sabbatini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.19 17:13:40 -03'00'