



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

**111.67**

BUENOS AIRES, 04 FEB. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013723-15-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KUVAN / SAPROPTERINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES, SAPROPTERINA DICLORHIDRATO 100,00 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.

UP



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **1167**

Que a fojas 197 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 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 el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada KUVAN / SAPROPTERINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES, SAPROPTERINA DICLORHIDRATO 100,00 mg, aprobada por Certificado N° 56.056 y Disposición N° 0374/11, propiedad de la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 49 a 108, para los prospectos y de fojas 133 a 162, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0374/11 los prospectos autorizados por las fojas 49 a 68 y la información para el paciente autorizada por las fojas 133 a 142, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

VP



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## DISPOSICIÓN N° 1167

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.056 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013723-15-0

DISPOSICIÓN N°

1167

Jfs

  
Dr. ROBERTO LEIDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Vf





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1167** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.056 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: KUVAN / SAPROPTERINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES, SAPROPTERINA DICLORHIDRATO 100,00 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0374/11.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011558-10-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1177/13.	Prospectos de fs. 49 a 108, corresponde desglosar de fs. 49 a 68. Información para el paciente de fs. 133 a 162, corresponde desglosar de fs. 133 a 142.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

UY



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., Titular del Certificado de  
Autorización N° 56.056 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del  
mes de..... **04 FEB. 2016**


Expediente N° 1-0047-0000-013723-15-0

DISPOSICIÓN N°

**1167**

Jfs

  
**Dr. ROBERTO LEBE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

UP 

1167  
MERCK

49

04 FEB. 2016

PROYECTO DE PROSPECTO

**KUVAN**  
**SAPROPTERINA Dihidrocloruro 100 mg**  
**Comprimidos dispersables**

Venta bajo receta

Industria Alemana

**Composición**

**Cada comprimido dispersable contiene:**

Sapropterina dihidrocloruro (equiv. a 77 mg de Sapropterina)	100,00 mg
Ácido Ascórbico	5,00 mg
Crospovidona	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 feniltocenuria (PKU), que han mostrado responder a este tipo de tratamiento. (Ver sección Posología y forma de administración)

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.316 - N. 12.048



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 hidrolasas de fenilalanina, tirosina y 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.

MARIA EUGENIA BUTTIL  
DIRECTORA TÉCNICA MERCK  
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

## Eficacia clínica

El programa de desarrollo clínico en fase III de Kuvan incluyó 2 ensayos aleatorizados 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 dihidrocloruro de sapropterina 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 dihidrocloruro de sapropterina 20 mg/kg/día (n=33) o placebo (n=12). Tras 3 semanas de tratamiento con dihidrocloruro de sapropterina 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

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA  
M.P. 14.316/1 M.N. 12.048





mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina  $< 360 \mu\text{mol/l}$ . Se observó una 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  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/día}$  en el grupo tratado con  $20 \text{ mg/kg/día}$  de dihidrocloruro de sapropterina en comparación con  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/día}$  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  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/día}$  durante el tratamiento con  $20 \text{ mg/kg/día}$  de dihidrocloruro de sapropterina en comparación con  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/día}$  antes del tratamiento.

### **Población pediátrica**

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

Se aleatorizó a 56 pacientes pediátricos  $< 4$  años con PKU en proporción 1:1 para recibir  $10 \text{ mg/kg/día}$  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  $120\text{-}360 \mu\text{mol/l}$  (definidas como  $\geq 120$  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  $20 \text{ mg/kg/día}$ .

Los resultados de este ensayo demostraron que la dosificación diaria de  $10$  o  $20 \text{ mg/kg/día}$  de Kuvan más una dieta restrictiva en fenilalanina generaba mejorías 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 ( $\geq 120$  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  $80,6 \text{ mg/kg/día}$  y estadísticamente mayor ( $p < 0,001$ ) que la tolerancia a la ingesta de fenilalanina media ajustada del grupo tratado con terapia de fenilalanina sola ( $50,1 \text{ mg/kg/día}$ ).

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.316 - MIN. 12.048

1167

MERCK

53

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 desconoce.

#### Distribución

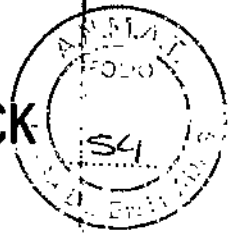
En estudios no clínico, la sapropterina se distribuyó principalmente a los riñones, las glándulas suprarrenales y al hígado, tal y como determinan los niveles de las concentraciones de biopterina total y reducida. En ratas, tras la administración de dihidrocloruro de sapropterina marcado radiactivamente, se detectó radiactividad 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 dihidrocloruro de sapropterina, no se observó aumento en las concentraciones de biopterina total en fetos ni en leche materna.

#### Biotransformación

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

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA POSESADA  
M.P. 14.316 - N.º 12.046





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, el dihidrocloruro de sapropterina 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.

#### 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 dihidrocloruro de sapropterina a dosis iguales o ligeramente superiores a las dosis máximas recomendadas en humanos.

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).

MARIA EUGENIA BUTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.316 / M.N. 12.048

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.

### **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**

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 14.316 - M. 12.048



1167

MERCK



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 una vez al día. La dosis se puede ajustar hasta alcanzar 20 mg/kg/día. Puede ser necesario dividir la dosis total diaria en dos o tres tomas distribuidas a lo largo del día para optimizar el efecto terapéutico.

#### 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

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 del tratamiento viene determinada por una reducción de la fenilalanina plasmática tras el tratamiento con Kuvan. Los niveles de fenilalanina en sangre se deben medir antes de iniciar el tratamiento y tras una semana de tratamiento con la dosis inicial recomendada de Kuvan. Si se observa una reducción en la fenilalanina plasmática no

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.316 N° IN 12.048

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 y no deben ser tratados con Kuvan.

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 tratadas 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

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 sapropterina 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.

MARÍA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.516 - M.F. 12.048

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 deben administrarse en forma de dosis única diaria con una comida, para aumentar la absorción, y a la misma hora cada día preferiblemente por la mañana.

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

El número de comprimidos prescritos se introducirán en un vaso o taza de agua removiendo 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.

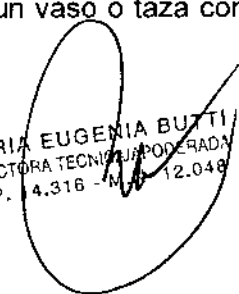
#### Adultos

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



MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA PODERADA  
M.P. 4.316 - M. 12.048

### 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). Estos dispositivos se suministran a los centros pediátricos especializados en errores congénitos del metabolismo para su entrega a los cuidadores de los pacientes.

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 removerse 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  $\leq 10$  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.

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APROBADA  
M.P. 14.316 / M. 12.048



**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) (redondeado)
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

**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

MARIA EUGENIA BUTTI  
 DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
 M.P. 14.316 - M.P. 12.048



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

**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)
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

MARIA EUGENIA BUTTI
   
 DIRECTORA TECNICA AUTORIZADA
   
 M.P. 14.316 - M.N. 12.045

16

MERCK



**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
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

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.

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA JAPODERAZA  
M.P. 14.316 - M.N. 12.048





## Advertencias y precauciones generales de empleo

### Ingesta alimentaria

La 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

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.

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA SUPERADORA  
M.P. 14.316 - M.N. 12.048



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".

#### **Interacciones medicamentosas**

No se han realizado estudios de interacción.

Aunque no se han estudiado los efectos de la administración simultánea de inhibidores de la dihidrofolato reductasa (p. ej. metotrexato, trimetoprim), 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 reacciones adversas de convulsiones, exacerbación de las mismas, y aumento de la excitabilidad y de la irritabilidad.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

MARIA EUGENIA BUTTA  
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA  
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

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 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 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 a mujeres embarazadas se debe realizar con precaución.

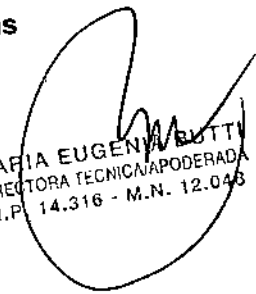
### **Lactancia**

Se desconoce si la sapropterina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Kuvan no se debe utilizar 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**

  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TECNICA APODERADA  
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

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 dihidrocloruro de sapropterina (5 a 20 mg/kg/día) en los ensayos clínicos con Kuvan experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son cefalea y rinorrea.

En un ensayo clínico posterior, aproximadamente el 30 % de los 27 niños menores de 4 años tratados con dihidrocloruro de sapropterina (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:

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

Frecuentes: Hipofenilalaninemia

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy frecuentes: Rinorrea

Frecuentes: Dolor faringolaríngeo, congestión nasal, tos

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Diarrea, vómitos, dolor abdominal

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 dihidrocloruro de sopropterina por encima de la dosis máxima recomendada de 20 mg/kg/día. El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático.

**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.**

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

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA AUTORIZADA  
M.P. 14.316 - M.N. 12.048



1167

MERCK

68

### 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 Feucht, Alemania\*

Acondicionado en: Ares Trading Uruguay S.A., Montevideo-Uruguay.\*

Importado y distribuido por Merck Química Argentina SAIC - Tronador 4890, Buenos Aires - Representante de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

Atención al cliente: 0800-888-MERCK (63725).

Director técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

\*El elaborador/acondicionador en el diseño de artes puede variar entre aquellos que se encuentren aprobados de acuerdo con la ruta de abastecimiento.

Referencia MDS 4.0

Fecha última revisión: Octubre-2015 Texto aprobado según Disp.

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA FARMACIA  
M.P. 18.316 - M.N. 12.048



**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**

**Kuvan 100 mg  
comprimidos solubles**

Dihidrocloruro de  
sapropterina

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 tetrahydropterina (BH4). La BH4 es necesaria en el cuerpo para transformar un aminoácido llamado fenilalanina en otro aminoácido llamado tirosina.

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA OPERADA  
M.P. 14.316 - N.N. 12.048



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

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.

MARIA EVGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA  
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

Debe continuar el tratamiento dietético según las recomendaciones de su médico. No cambie de dieta sin comunicárselo a su médico. Aún cuando tome Kuvan, si sus concentraciones sanguíneas de fenilalanina no están bien controladas, puede presentar problemas neurológicos graves. Su médico debe continuar supervisando sus concentraciones sanguíneas de fenilalanina con frecuencia durante el tratamiento con Kuvan, **para asegurarse de que no sean demasiado altas ni demasiado bajas.**

### Uso de Kuvan con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. En particular, debe informar a su médico si está utilizando:

- levodopa (para tratar la enfermedad de Parkinson)
- medicamentos para el tratamiento del cáncer (por ejemplo metotrexato)
- medicamentos para el tratamiento de las infecciones bacterianas (p. ej. trimetoprim)
- medicamentos que causan dilatación de los vasos sanguíneos, (p. ej. Gliceril trinitrato (GTN), isosorbida dinitrato (ISDN), nitroprusido sódico (SNP), molsidomina, minoxidilo).

### Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada su médico le indicará cómo debe controlar los niveles de fenilalanina de forma adecuada. Si no se controlan estrictamente los niveles de fenilalanina de la madre antes y durante el embarazo puede ser dañino para usted y su bebé. Su médico supervisará la restricción de la ingesta de fenilalanina con la dieta antes y durante el embarazo.

Si la dieta estricta no reduce satisfactoriamente los niveles de fenilalanina en sangre, su médico considerará si debe tomar este medicamento.

MARIA EUGENIA BUTT  
DIRECTORA TÉCNICA DEPOE IADA  
M.P. 14.316 - U.N. 12.0.08

No debe utilizar Kuvan durante el periodo de lactancia.

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 solubles 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 los comprimidos solubles 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 hasta 20 mg diarios por kg de peso, según su estado. Puede ser necesario dividir la dosis diaria en 2 ó 3 tomas, distribuidas a lo largo del día, para optimizar el efecto terapéutico.

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

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

*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 remueva 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, a la misma hora cada día, preferentemente por la mañana, 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 remover 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 remover hasta que se disuelvan.

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA  
M.P. 14.310 M.N. 12.048



*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 una dosis
- la cantidad de agua necesaria para mezclar una dosis de Kuvan
- la cantidad de solución que debe administrar al niño para la dosis prescrita

El niño debe beber la solución con una comida, a la misma hora cada día, preferentemente por la mañana. 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 cucharilla o un utensilio limpio para remover
- Una jeringa de dosificación oral (graduada en divisiones de 1 ml; una jeringa de 10 ml para la administración de volúmenes  $\leq 10$  ml o una jeringa de 20 ml para la administración de volúmenes  $> 10$  ml)

Pida a su médico la taza de medicación para disolver los comprimidos y la jeringa de dosificación oral de 10 ml o 20 ml si no dispone de estos materiales.

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. Remueva con la cucharilla o el utensilio limpio hasta que los comprimidos se disuelvan.

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA DE SALUD  
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

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  $\leq 10$  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 debe**

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.

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA ADOBERADA  
M.P. 14.316 M.N. 12.048





1167  
MERCK  
140

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.

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.

Se han notificado pocos casos de reacciones alérgicas (como erupciones cutáneas y reacciones graves). Su frecuencia es no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

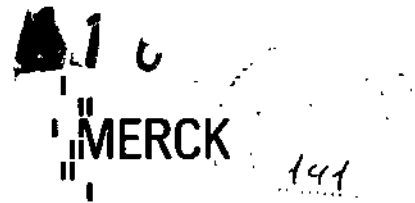
Si tiene zonas inflamadas, irritadas y enrojecidas (urticaria), goteo nasal, pulso acelerado o irregular, inflamación de lengua o garganta, estornudos, silbidos al respirar, dificultad respiratoria grave o mareos, podría estar sufriendo una reacción alérgica grave al medicamento. Si padece estos síntomas, consulte a su médico inmediatamente.

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)

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.316 M.N. 12.044



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.

## **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 después de vencimiento. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de Kuvan**

- El principio activo es el dihidrocloruro de sapropterina. Cada comprimido contiene 100 mg de dihidrocloruro de sapropterina (equivalentes a 77 mg de sapropterina).
- Los demás componentes son manitol (E421), hidrógeno fosfato de calcio anhidro, crospovidona tipo A, ácido ascórbico (E300), estearil fumarato de sodio y riboflavina (E101).

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14.316 - N.N. 12.048

Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

Es posible que solamente se comercialicen ciertos tamaños de envases.

*"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/farmacovigilancialNotificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado W 56.056

Elaborado en: Excella GmbH Feucht, Alemania

Acondicionado en: Ares Trading Uruguay S.A., Montevideo-Uruguay.

Importado y distribuido por Merck Química Argentina SAIC - Tronador 4890, Buenos Aires - Representante de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

Div. Satisfacción al Cliente: 0.800-777777-8

Director técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Aprobado por Disposición:

Referencia MDS 4.0

Fecha de revisión: Octubre 2015