"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

elepoelción nº 7322

# BUENOS AIRES 27 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007281-11-1 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica y,

# **CONSIDERANDO:**

Que por dichas actuaciones la firma MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C., solicita el cambio de denominación del principio activo y nuevo proyecto de rótulos y prospectos para la especialidad medicinal denominada KUVAN / SAPROPTERINA DICLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES 100 mg, aprobada por Certificado Nº 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.

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que a fojas 32 el Instituto Nacional de Medicamentos a tomado la intervención de su competencia.

Que fojas 118 la Dirección de Evaluación de Medicamentos y Afines emite su informe técnico favorable.



. 2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 7322

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

Por ello;

# EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase el cambio de denominación del principio SAPROPTERINA DICLORHIDRATO activo por SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO para la especialidad medicinal denominada KUVAN. ARTICULO 2º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada KUVAN / SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO, Forma farmacéutica concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES 100 mg, aprobada por Certificado Nº 56.056 y Disposición Nº 0374/11, propiedad de la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas de fojas 57 a 62 (rótulos) y de fojas 64 a 117 (prospectos).

ARTICULO 3°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0374/11 los rótulos autorizados por las fojas 57 y 60 y prospectos de fojas 64 a 72 y 91 a 99, de las aprobadas en el artículo 2, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

1

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN IN 7322

ARTICULO 4°.- 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 Nº 56.056 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5°.- Regístrese, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, gírese al Departamento de Registro a sus efectos. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-007281-11-1

Warnigh

DISPOSICIÓN Nº:

Dr. OTTO A. ORSINGHER SUB-INTERVENTOR

m.b.

7322

"2011 - Año del Trabajo Deceute, la Salud y Seguridad de los Trabajadores" Ministerio de Salud Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

# ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 7..3..2..2 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal Nº 56.056, y de acuerdo a lo solicitado por MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C., la modificación de los datos identificatorios característicos, que figuran en la tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: KUVAN / SAPROPTERINA DICLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0374/11 y tramitado por expediente Nº 1-0047-0000-011558-10-1.

DATO	DATO AUTORIZADO	MODIFICACIÓN
IDENTIFICATORIO A	HASTA LA FECHA	AUTORIZADA
MODIFICAR		
Denominación del	SAPROPTERINA	SAPROPTERINA
principio activo:	DICLORHIDRATO	DIHIDROCLORURO
Rótulos y prospectos:	Anexo de Disposición Nº	Rótulos de fojas 57 a
	0374/11.	62 a desglosar fojas 57
		у 60
		Prospectos de fojas 64
		a 117 a desglosar fojas
	·	64 a 72 y de fojas 91 a
		99

El presente sólo tiene valor aprobatorio anexado al Certificado de

ŷ

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M. A. 7.

Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de modificaciones a MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C., titular del Certificado de Autorización Nº 56.056, en la Ciudad de Buenos Aires, a los........días, del mes de. 2 7 OCT 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-007281-11-1

DISPOSICIÓN Nº 7322

DINTINIA ORSINGHER SUB-INTERVENTOR

mb



# Proyecto de Rótulo

#### KUVAN

# **SAPROPTERINA Dihidrocloruro 100 mg**

# Comprimidos dispersables

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	13,50 mg
Hidrogeno fosfato de cálcio, anhidro	6,54 mg
Manitol	171,18 mg
Riboflavina	0,03 mg
Estearil fumarato de sódio	3,75 mg

# Posología y forma de administración

Ver prospecto adjunto

## Presentación

Envase frasco con 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 Nürnberger Str. 12, 90537 Feucht, Alemania 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.

Nota: El presente proyecto de rótulo es idéntico para las presentaciones de 120 y 240 opmprimidos dispersables.

6

MARIA EUGHNA BUTTI DIRECTORA TECHCALAPODERADA M.P. 14316 V.N. 12.048



# Proyecto de Rótulo

## **KUVAN**

# SAPROPTERINA Dihidrocloruro 100 mg

# Comprimidos dispersables

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

# Composición

# Cada comprimido dispersable contiene:

Sapropterina dihidrocloruro	100,00 mg
(equiv. a 77 mg de Sapropterina)	_
Ácido Ascórbico	5,00 mg
Crospovidona	13,50 mg
Hidrogeno fosfato de cálcio, anhidro	6,54 mg
Manitol	171,18 mg
Riboflavina	0,03 mg
Estearil fumarato de sódio	3,75 mg

# Posología y forma de administración

Ver prospecto adjunto

#### Presentación

Envase frasco con 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: Lyne laboratorios, 10 Burke Drive, MA 02301, Estados Unidos de Norteamérica.

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.

Nota: El presente proyecto de rótulo es idéntico para las presentaciones de 120 y 240 comprimidos dispersables.

5

MARIA EUGENIA BUTTI DIRECTORA TECNIO APODERADA M.P. 18316 - M.N. 12,048 Ago-11

#### PROYECTO DE PROSPECTO

# KUVAN SAPROPTERINA Dihidrocloruro 100 mg Comprimidos dispersables

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	13,50 mg
Hidrogeno fosfato de cálcio, anhidro	6,54 mg
Manitol	171,18 mg
Riboflavina	0,03 mg
Estearil fumarato de sódio	3,75 mg

#### Acción terapéutica

Producto para el tracto alimentario y el metabolismo. Código ATC: A16AX07

## Indicaciones

Kuvan™ está indicado para reducir la concentración de fenilalanina (Phe) en sangre en pacientes con hiperfenilalaninemia (HPA) debido a fenilcetonuria (PKU) que responde a tetrahidrobiopterina (BH4). Kuvan se debe usar en conjunto con una dieta restringida en Phe.

## Propiedades farmacológicas

#### Mecanismo de Acción

Kuvan™ es una forma sintética de la tetrahidrobiopterina (BH4), el cofactor para la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). La PAH hidroxila a la Phe mediante una reacción oxidativa para formar tirosina. En pacientes con PKU, la actividad de la PAH está ausente o es deficiente. El tratamiento con BH4 puede activar a la enzima PAH residual, mejorar el metabolismo oxidativo normal de la Phe y reducir la concentración de Phe en algunos pacientes.

#### Propiedades farmacodinámicas

En pacientes con PKU que responden al tratamiento con BH4, la concentración sanguínea de Phe disminuye dentro de un lapso de 24 horas después de la administración única de dihidrocloruro de Sapropterina, aunque el máximo efecto sobre la concentración de Phe puede llevar hasta un mes, dependiendo del paciente. Una dosis única diaria de Kuvan™ es adecuada para mantener estable la concentración sanguínea de Phe por un periodo de 24 horas. Se evaluaron 24 pacientes con concentraciones sanguíneas de Phe que variaban de 516 a 986 μmol/l

Página 1 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold MDS (Sep-10)

DIRECTOR

MARIA M.P.

7322

(media 747 ± 153 μmol/l) con monitoreo de la concentración sanguínea de Phe a 24 horas después de una dosis diaria por la mañana de 10 mg/kg/día. La concentración sanguínea de Phe permaneció estable durante un periodo de observación de 24 horas. No se observaron incrementos sustanciales en la concentración sanguínea de Phe después de la ingesta de alimentos durante todo el periodo de 24 horas.

Las dosis superiores a 20 mg/kg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.

## Propiedades farmacocinéticas

Los estudios con voluntarios sanos han mostrado una absorción comparable del clorhidrato de Sapropterina cuando los comprimidos se disuelven en agua o jugo de naranja y se toman en ayunas. La administración de comprimidos disueltos después de una comida alta en grasas y calorías produjo incrementos medios en Cmax del 84% y un AUC del 87% (disueltos en agua). Sin embargo, se observó una amplia variabilidad en los valores de sujetos individuales para la Cmax y AUC en los diferentes modos de administración y condiciones de alimentación. En los estudios clínicos de Kuvan™, se administró el fármaco en la mañana como comprimido disuelto sin importar los alimentos. La vida media de eliminación promedio en pacientes con PKU fue de aproximadamente 6,7 horas (intervalo de 3,9 a 17 horas), comparable con los valores observados en sujetos sanos (intervalo de 3,0 a 5,3 horas).

Un análisis farmacocinético de la población con Sapropterina que incluyó a pacientes con edades entre 9 y 49 años no mostró efectos sobre la farmacocinética del dihidrocloruro de Sapropterina. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes menores de 9 años y mayores de 49 años.

# Posología - Modo de Administración

#### Posogía

La dosis inicial recomendada de Kuvan™ es 10 mg/kg/día una vez al día.

La respuesta a la terapia se determina por el cambio en la Rhe sanguínea después del tratamiento con Kuvan™ a 10 mg/kg/día por un periodo de hasta 1 mes. Se deberá revisar la concentración de Phe sanguínea después de 1 semana de tratamiento con Kuvan™ y de manera periódica hasta por 1 mes. Si la Phe sanguínea no se reduce desde el inicio con 10 mg/kg/día, se podrá incrementar la dosis a 20 mg/kg/día. Los pacientes cuya Phe sanguínea no se reduzca después de 1 mes con tratamiento de 20 mg/kg/día son pacientes no respondedores, y se deberá suspender el tratamiento con Kuvan™ en esos pacientes.

Una vez que se ha establecido el grado de respuesta a Kuvan, se podrá ajustar la dosificación dentro del intervalo de 5 a 20 mg/kg/día de acuerdo con la respuesta a la terapia. Las dosis de Kuvan superiores a 20 mg/kg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.

## Administración

Kuvan™ (dihidrocloruro de Sapropterina) comprimidos dispersables debe ser administrado por vía oral con los alimentos para incrementar la absorción, de preferencia a la misma hora cada día. Los comprimidos dispersables de Kuvan™

Página 2 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold MDS (Sep-10)

MARIA EUGENVA BUTTI DIRECTORA TECNI MIAPODERAD M.P. 14816 M.N. 12.048

6)

7322 MERCK

A.N.M.A.T

deben disolverse en 120-240 ml de agua o jugo de manzana y tomarse dentro de 15 minutos de la disolución. Los comprimidos dispersables pueden tardar algunos minutos en disolverse. Para hacer que se disuelvan más rápido, revuelva o aplástelos. Los comprimidos dispersables pudieran no disolverse completamente. Los pacientes podrán ver pequeños pedazos flotando en la parte superior del agua o jugo de manzana. Esto es normal y los pacientes pueden tragarlos sin problema. Si después de beber la medicina los pacientes siguen viendo pedazos del comprimido dispersable, pueden agregar más agua o jugo de manzana para asegurarse de que están tomando toda la medicina. Una dosis perdida debe reponerse lo más pronto posible, pero no se deben tomar 2 dosis en el mismo día.

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

## Advertencias y Precauciones

#### Generales:

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

Se recomienda precaución al usar Sapropterina en pacientes con predisposición a convulsiones.

Monitoreo de la concentración de Phe en sangre durante el tratamiento: El tratamiento con Kuvan™ debe ser dirigido por médicos experimentados en el manejo de PKU. Las elevaciones prolongadas en la concentración de Phe sanguínea en pacientes con PKU pueden producir daño neurológico grave, incluido retraso mental grave, microcefalia, lenguaje retardado, convulsiones y anormalidades conductuales. Ésto se puede presentar incluso si los pacientes están tomando Kuvan™ pero no están controlando de manera adecuada su concentración de Phe sanguínea dentro del intervalo objetivo recomendado. No se han realizado estudios a largo plazo con resultados neurocognitivos con tratamiento con Kuvan™. A la inversa, las concentraciones prolongadas de Phe sanguínea demasiado bajas se han asociado con el catabolismo y desdoblamiento de proteínas. Se requiere el manejo activo de la ingesta de Phe en la dieta mientras se toma el Kuvan™ para asegurar un adecuado control de la Phe y un equilibrio nutricional.

Identifique a los pacientes que no responden al tratamiento con Kuvan™: No todos los pacientes con PKU responden al tratamiento con Kuvan™. En estudios clínicos, aproximadamente 20% a 56% de los pacientes con PKU responden al tratamiento con Kuvan™. No se puede predeterminar la respuesta al tratamiento mediante pruebas de laboratorio (por ejemplo, pruebas genéticas) y solo se puede determinar mediante un estudio terapéutico de Kuvan™ [véase Posología – Modo de Administración].

Trate a todos los pacientes con una dieta restringida en Phe: Los pacientes con PKU que estén siendo tratados con Kuvan™ también deberán llevar una dieta restringida en Phe. El inicio de la terapia con Kuvan no elimina la necesidad de un monitoreo adecuado por profesionales capacitados para asegurar que el control de la Phe sanguínea se mantiene en el contexto del manejo en curso de la dieta.

Página 3 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto beld MDS (Sep-10)

(N

MARIA EUGENIA BUTTI DIRECTORI TECNIA PODERADA M.P. 14316 M.N. 12.048 Úsese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática: No se han evaluado pacientes con insuficiencia hepática en estudios clínicos con Kuvan™. Los pacientes con insuficiencia hepática deberán ser monitoreados cuidadosamente cuando reciban Kuvan™ debido a que el daño hepático se ha asociado con un metabolismo de Phe afectado.

Monitoree las reacciones alérgicas: Los pacientes con alguna alergia grave conocida a alguno de los componentes de Kuvan™ no deberán tomarlo. En estudios clínicos realizados con Kuvan™ no se observaron reacciones alérgicas graves. Se deberán considerar los riesgos y beneficios del tratamiento continuo con Kuvan™ en pacientes con reacciones alérgicas de leves a moderadas (tal como exantema).

Úsese con precaución cuando se coadministre Kuvan™ con medicamentos que se sabe inhiben el metabolismo de folatos: Los fármacos que se sabe afectan el metabolismo de folatos (por ejemplo, metotrexato) y sus derivados deberán usarse con precaución cuando se administre Kuvan™ debido a que estos fármacos pueden reducir la concentración de BH4 al inhibir la enzima dihidropteridina-reductasa (DHPR).

Úsese con precaución cuando se coadministre Kuvan™ con medicamentos que se sabe afectan la vasodilatación mediada por óxido nítrico: Se debe tener precaución con la administración de Kuvan™ en pacientes que estén recibiendo fármacos que afecten la vasodilatación mediada por óxido nítrico (por ejemplo, inhibidores de PDE-5 tales como sildenafil, vardenafil o tadalafil), debido a que el dihidrocloruro de Sapropterina y los inhibidores de PDE-5 pueden inducir vasodilatación. El efecto aditivo de la coadministración de Sapropterina y el inhibidor de PDE-5 puede llevar a una reducción en la presión arterial. Sin embargo, el uso combinado de estos medicamentos no ha sido evaluado en humanos. En estudios con animales, el Kuvan™ administrado por vía oral en combinación con un inhibidor de PDE-5 no afectó la presión arterial.

Úsese con precaución cuando se coadministre Kuvan y levodopa: Se deberá tener precaución con la administración de Kuvan™ a pacientes que estén recibiendo levodopa. En un programa de vigilancia de seguridad después de 10 años de la comercialización para una indicación diferente a la PKU que usó otra formulación del mismo ingrediente activo (Sapropterina), 3 pacientes con trastornos neurológicos subyacentes presentaron convulsiones, exacerbación de las convulsiones, sobre estimulación o irritabilidad durante la coadministración de levodopa y sapropterina.

#### Interacciones medicamentosas

No se llevaron a cabo estudios de interacciones medicamentosas.

#### Interacciones con alimentos:

La absorción de Sapropterina es mayor tras la ingestión de comida rica en grasas y calorías, en comparación con la absorción en ayunas, lo que resulta como media en una concentración plasmática máxima alcanzada 4 ó 5 horas después de la administración entre un 40 y 85 % mayor.

#### Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 2 años con ratas F-344 y un estudio de carcinogenicidad de 78 semanas con ratones CD-1. En el estudio de carcinogenicidad

Página 4 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold MDS (Sep-10)

MARIA EUGE DIRECTORA TECN M.P. 4316

7322 IMERCK

A.o. S.A.T.

oral de 104 semanas en ratas se usaron dosis de Sapropterina de 25, 80 \$\sqrt{250}\$ mg/kg/día (0,2, 0,7 y 2 veces la dosis humana máxima recomendada de 20 mg/kg/día, respectivamente, con base en el área de superficie corporal). En el estudio de carcinogenicidad oral de 78 semanas en ratones se usaron dosis de Sapropterina de 25, 80 y 250 mg/kg/día (0,1; 0,3 y 2 veces la dosis humana máxima recomendada de 20 mg/kg/día, respectivamente, con base en el área de superficie corporal). En el estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años, se observó un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitoma suprarrenal benigno en ratas macho tratadas con la dosis de 250 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis humana máxima recomendada, con base en el área de superficie corporal) en comparación con las ratas tratadas con el vehículo. El estudio de carcinogenicidad en ratones no mostró indicios de un efecto carcinogénico pero el estudio no fue ideal debido a que su duración fue de 78 semanas en lugar de 104 semanas.

La Sapropterina fue genotóxica en una prueba de Ames *in vitro* en concentraciones de 625  $\mu g$  (TA98) y 5000  $\mu g$  (TA100) por placa, sin activación metabólica. Sin embargo, no se observó genotoxicidad en la prueba de Ames *in vitro* con activación metabólica. La Sapropterina fue genotóxica en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células pulmonares de hámster chino en concentraciones de 0.25 y 0.5 mM. La sapropterina no fue mutagénica en el ensayo con micronúcleos *in vivo* en ratones a dosis de hasta 2000 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la dosis humana máxima recomendada de 20 mg/kg/día, con base en el área de superficie corporal). Se observó que la Sapropterina, en dosis orales de hasta 400 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la dosis humana máxima recomendada, con base en el área de superficie corporal) no tuvo efectos sobre la fertilidad ni función reproductiva en ratas macho y hembra.

#### **Embarazo**

Categoría C de Embarazo. Se recomienda que las mujeres expuestas a Kuvan™ durante el embarazo se inscriban en el registro de pacientes de Kuvan™.

Se han llevado a cabo estudios de teratogenicidad con Sapropterina en ratas con dosis orales de hasta 400 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la dosis humana máxima recomendada de 20 mg/kg/día, con base en el área de superficie corporal) y en conejos con dosis orales de hasta 600 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis humana máxima recomendada, con base en el área de superficie corporal). No se encontraron indicios claros de actividad teratogénica en ninguna de las especies. Sin embargo, en el estudio de teratogenicidad en conejos, se observó un incremento (no estadísticamente significativo) en la incidencia de holoprosencefalia en la dosis de 600 mg/kg/día en comparación con los controles.

No existen estudios adecuados y bien controlados de Kuvan<sup>™</sup> en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son un elemento de predicción para la respuesta en humanos, este fármaco deberá usarse durante el embarazo sólo si fuera claramente necesario. Un estudio de 468 embarazos y 331 nacidos vivos en mujeres afectadas por PKU (Estudio de colaboración de fenilcetonuria materna, Rouse 1997) demostró que concentraciones de Phe no controladas superiores a 600 μmol/l están asociadas con una muy alta incidencia de dimorfismo neurológico cardiaco y facial y anormalidades del crecimiento. Un buen control dietario de la concentración de Phe durante el embarazo es esencial para reducir la incidencia de efectos teratogénicos inducidos por la Phe.

Página 5 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold MDS (Sep-10).

MARIA EUGENIA DIRECTORA TECNYAL M.P. 14318 M.N.

de Kuvan™ sobre el trabajo de ANMAT.

*Trabajo de parto y parto:* no se conocen los efectos de Kuvan™ sobre el trabajo parto y el parto en las mujeres embarazadas.

#### Lactancia

La Sapropterina es excretada en la leche de ratas lactando tratadas por vía intravenosa, pero no por vía oral. No se sabe si la Sapropterina se excreta en la leche humana. Debido al potencial de la Sapropterina para reacciones adversas serias en lactantes y debido al potencial para la tumorigenicidad mostrada por la Sapropterina en el estudio de carcinogenicidad en ratas, se debe tomar la decisión de si se debe suspender la lactancia o suspender la administración del fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

# Uso pediátrico

Se han hecho estudios clínicos estudiando el tratamiento con Kuvan™ en pacientes pediátricos fenilcetonúricos entre los 4 y 16 años. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Kuvan™ en pacientes pediátricos menores de 4 años en estudios clínicos. Se recomienda hacer un monitoreo frecuente de sangre en la población pediátrica para asegurar un control de los niveles sanguíneos de PHV adecuados.

#### Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Kuvan™ en pacientes con PKU no incluyeron pacientes de 65 años o más.

No se sabe si estos pacientes responden de una manera diferente que los pacientes más jóvenes.

#### Pacientes con alteración de la función renal

No se evaluaron pacientes con alteración de la función renal en los ensayos clínicos. Los pacientes que tienen deterioro renal deberían ser controlados cuidadosamente cuando reciben Kuvan.

#### Reacciones adversas

Experiencia de estudios clínicos con PKU: En estudios clínicos, se administró Kuvan™ a 579 pacientes con PKU en dosis que variaron de 5 a 20 mg/kg/día y con duraciones de tratamiento que variaron de 1 a 30 semanas. La edad de los pacientes variaba de 4 a 49 años. La población de pacientes estaba distribuida casi uniformemente en sexo y aproximadamente 95 % de los pacientes eran caucásicos.

Las reacciones adversas más serias durante la administración de Kuvan™ (independientemente de la relación con el tratamiento) fueron gastritis, lesión en médula espinal, infección por estreptococos, carcinoma testicular e infección en vías urinarias. Se observó neutropenia de leve a moderada durante la administración de Kuvan™ en 24 de los 579 pacientes (4 %). Las más comunes (≥4 % de pacientes tratados con Kuvan™) en todos los estudios (n = 579) fueron cefalea, diarrea, dolor abdominal, infección en las vías respiratorias superiores, dolor faringolaríngeo, vómito y náusea, así como hipofenilalaninemia.

Página 6 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold MDS (Sep-10)

MARIA EUGENIA BU DIRECTORA TECNIMARON M.P. 14316 M.N. 12.6

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición de 74 pacientes con PK Kuvan™ con dosis de 10 a 20 mg/kg/día durante 6 a 10 semanas en 2 estùdiòs. clínicos doble ciegos placebo controlados. La incidencia total de las reacciones anmar adversas en pacientes que recibieron Kuvan™ fue similar a la registrada con pacientes que recibieron placebo.

Debido a que los estudios fueron conducidos bajo condiciones variadas, las tasas de reacciones adversas pudieran no predecir las tasas observadas en pacientes en la práctica clínica. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento (independientemente de la relación) que se presentaron en al menos 4 % de los pacientes tratados con Kuvan™ en los estudios clínicos doble ciego controlados con placebo que se describieron anteriormente. Se clasificó la frecuencia de reacciones adversas registrada en términos del MedDRA (Tabla 1).

Tabla 1: Resumen de reacciones adversas por término preferido que se presentaron en ≥4 % de los pacientes en estudios clínicos controlados con Kuvan

	Tratamiento	
	Kuvan™	Placebo
Pacientes tratados	N = 74	N = 59
Término preferido	N (%)	N (%)
Cualquier reacción adversa	47 (64)	42 (71)
Cefalea	11 (15)	8 (14)
Infección de las vías	0 (12)	14 (24)
respiratorias superiores	9 (12)	14 (24)
Rinorrea	8 (11)	0
Dolor faringolaríngeo	7 (10)	1 (2)
Diarrea	6 (8)	3 (5)
Vómito	6 (8)	4 (7)
Tos	5 (7)	3 (5)
Pirexia	5 (7)	4 (7)
Contusión	4 (5)	1 (2)
Dolor abdominal	4 (5)	5 (8)
Exantema	4 (5)	4 (7)
Congestión nasal	3 (4)	0

En estudios clínicos abiertos sin grupo control en los cuales los pacientes recibieron Kuvan™ en dosis de 5 a 20 mg/kg/día, las reacciones adversas fueron similares en tipo y frecuencia a las registradas en los estudios clínicos doble ciego controlados con placebo.

#### Información adicional:

Efecto rebote, definido como un aumento en los niveles plasmáticos de fenilalanina por encima de los niveles existentes antes del tratamiento, puede aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Experiencia en seguridad de estudios clínicos para indicaciones diferentes a PKU: Aproximadamente 800 voluntarios sanos y pacientes con trastornos diferentes a

Página 7 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold MDS (\$ep-10)

MARIA EUGEN DIRECTORA TECNICA M.P. 14416 - M.

7322 h

**FOLIO** 

A.N.M.A.T.

PKU, algunos de los cuales presentaban trastornos neurológicos subyacentes enfermedad cardiovascular, recibieron diferentes formulaciones del mismo principio activo (Sapropterina) en 19 estudios clínicos controlados y no controlados. En estos estudios clínicos, los sujetos recibieron Sapropterina en dosis que variaron de 1 a 20 mg/kg/día por periodos de exposición de 1 día a 2 años. Las reacciones adversas serias y graves (independientemente de la relación) durante la administración de Sapropterina fueron convulsiones, exacerbación de las convulsiones [véase Advertencias y precauciones], mareo, hemorragia gastrointestinal, hemorragia posterior al procedimiento, cefalea, irritabilidad, infarto del miocardio, sobre estimulación e insuficiencia respiratoria. Las reacciones adversas comunes fueron cefalea, edema periférico, artralgia, poliuria, agitación, mareo e infección de las vías respiratorias superiores.

Experiencia posterior a la comercialización: Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante un programa de vigilancia de seguridad en Japón después de 10 años de la aprobación de otra formulación del mismo ingrediente activo (Sapropterina). Este programa de vigilancia de seguridad fue realizado en 30 pacientes, 27 de los cuales presentaban trastornos diferentes a PKU y una condición neurológica subyacente. Las reacciones adversas más comunes fueron convulsiones y exacerbación de las convulsiones en 3 de los pacientes sin PKU [véase Advertencias y precauciones] y un incremento en la gamma-glutamiltransferasa (GGT) en 2 de los pacientes sin PKU.

## Sobredosificación

En la única sobredosis registrada con Kuvan™, un paciente que participaba en un estudio de 26 semanas recibió una dosis única de 4,500 mg (36 mg/kg) en vez de 2,600 mg (20 mg/kg) en la semana 16. El paciente registró cefalea leve y mareo leve inmediatamente después de tomar la dosis; ambos síntomas se resolvieron dentro de un lapso de 1 hora sin intervención de tratamiento. Los resultados de las pruebas de laboratorio de función hepática obtenidos inmediatamente después del acontecimiento estuvieron dentro de los límites normales. El paciente suspendió la terapia durante 24 horas y luego reinició la administración de Kuvan™ sin registros de signos o síntomas anormales.

## Tratamiento:

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.

#### Condiciones de conservación

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

# Presentación

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

Página 8 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold MDS/(Sep-10)

MARIA EUGE DIRECTORA TECH

6



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.056

Elaborado en: Excella GmbH Nürnberger Str. 12, 90537 Feucht, Alemania

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.

Fecha última revisión: Oct-10

Texto aprobado según Disp. N°..........

Página 9 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold MDS (\$ep-10)

MARIA EUGENIA BOUERADI DIRECTORA TECNIA 12.045 M.P. 14316

732 MERCK

#### PROYECTO DE PROSPECTO

# KUVAN SAPROPTERINA Dihidrocloruro 100 mg Comprimidos dispersables

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

# Composición

## Cada comprimido dispersable contiene:

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

#### Acción terapéutica

Producto para el tracto alimentario y el metabolismo. Código ATC: A16AX07

## **Indicaciones**

Kuvan™ está indicado para reducir la concentración de fenilalanina (Phe) en sangre en pacientes con hiperfenilalaninemia (HPA) debido a fenilcetonuria (PKU) que responde a tetrahidrobiopterina (BH4). Kuvan se debe usar en conjunto con una dieta restringida en Phe.

## Propiedades farmacológicas

#### Mecanismo de Acción

Kuvan™ es una forma sintética de la tetrahidrobiopterina (BH4), el cofactor para la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). La PAH hidroxila a la Phe mediante una reacción oxidativa para formar tirosina. En pacientes con PKU, la actividad de la PAH está ausente o es deficiente. El tratamiento con BH4 puede activar a la enzima PAH residual, mejorar el metabolismo oxidativo normal de la Phe y reducir la concentración de Phe en algunos pacientes.

#### Propiedades farmacodinámicas

En pacientes con PKU que responden al tratamiento con BH4, la concentración sanguínea de Phe disminuye dentro de un lapso de 24 horas después de la administración única de dihidrocloruro de Sapropterina, aunque el máximo efecto sobre la concentración de Phe puede llevar hasta un mes, dependiendo del paciente. Una dosis única diaria de Kuvan<sup>™</sup> es adecuada para mantener estable la concentración sanguínea de Phe por un periodo de 24 horas. Se evaluaron 24 pacientes con concentraciones sanguíneas de Phe que variaban de 516 a 986 μmol/l

Página 1 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold MDS (Sep-1

MARIA EUG NIA BUTT MARIA EUG NIA BODERAD DIRECTORA TECHNAN. 12.048 M.P. 14319 M.N. 12.048

7 3 2 2 MERCK

(media 747 ± 153 µmol/l) con monitoreo de la concentración sanguínea de Phe a 24 horas después de una dosis diaria por la mañana de 10 mg/kg/día. La concentración sanguínea de Phe permaneció estable durante un periodo de observación de 24 horas. No se observaron incrementos sustanciales en la concentración sanguínea de Phe después de la ingesta de alimentos durante todo el periodo de 24 horas.

Las dosis superiores a 20 mg/kg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.

# Propiedades farmacocinéticas

Los estudios con voluntarios sanos han mostrado una absorción comparable del clorhidrato de Sapropterina cuando los comprimidos se disuelven en agua o jugo de naranja y se toman en ayunas. La administración de comprimidos disueltos después de una comida alta en grasas y calorías produjo incrementos medios en Cmax del 84% y un AUC del 87% (disueltos en agua). Sin embargo, se observó una amplia variabilidad en los valores de sujetos individuales para la Cmax y AUC en los diferentes modos de administración y condiciones de alimentación. En los estudios clínicos de Kuvan™, se administró el fármaco en la mañana como comprimido disuelto sin importar los alimentos. La vida media de eliminación promedio en pacientes con PKU fue de aproximadamente 6,7 horas (intervalo de 3,9 a 17 horas), comparable con los valores observados en sujetos sanos (intervalo de 3,0 a 5,3 horas).

Un análisis farmacocinético de la población con Sapropterina que incluyó a pacientes con edades entre 9 y 49 años no mostró efectos sobre la farmacocinética del dihidrocloruro de Sapropterina. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes menores de 9 años y mayores de 49 años.

# Posología - Modo de Administración

## Posogía

La dosis inicial recomendada de Kuvan™ es 10 mg/kg/día una vez al día.

La respuesta a la terapia se determina por el cambio en la Phe sanguínea después del tratamiento con Kuvan™ a 10 mg/kg/día por un periodo de hasta 1 mes. Se deberá revisar la concentración de Phe sanguínea después de 1 semana de tratamiento con Kuvan™ y de manera periódica hasta por 1 mes. Si la Phe sanguínea no se reduce desde el inicio con 10 mg/kg/día, se podrá incrementar la dosis a 20 mg/kg/día. Los pacientes cuya Phe sanguínea no se reduzca después de 1 mes con tratamiento de 20 mg/kg/día son pacientes no respondedores, y se deberá suspender el tratamiento con Kuvan™ en esos pacientes.

Una vez que se ha establecido el grado de respuesta a Kuvan, se podrá ajustar la dosificación dentro del intervalo de 5 a 20 mg/kg/día de acuerdo con la respuesta a la terapia. Las dosis de Kuvan superiores a 20 mg/kg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.

# Administración

Kuvan™ (dihidrocloruro de Sapropterina) comprimidos dispersables debe ser administrado por vía oral con los alimentos para incrementar la absorción, de preferencia a la misma hora cada día. Los comprimidos dispersables de Kuvan™

Página 2 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold MDS (Sep-

MARIA EUG MA BUTTI MARIA EUG MAIAPODERAD DIRECTORA TEGNICAIAPODERAD M.R. 14318 - M.N. 12.048

7322

deben disolverse en 120-240 ml de agua o jugo de manzana y tomarse dentro de minutos de la disolución. Los comprimidos dispersables pueden tardar algunos minutos en disolverse. Para hacer que se disuelvan más rápido, revuelva o aplástelos. Los comprimidos dispersables pudieran no disolverse completamente. Los pacientes podrán ver pequeños pedazos flotando en la parte superior del agua o jugo de manzana. Esto es normal y los pacientes pueden tragarlos sin problema. Si después de beber la medicina los pacientes siguen viendo pedazos del comprimido dispersable, pueden agregar más agua o jugo de manzana para asegurarse de que están tomando toda la medicina. Una dosis perdida debe reponerse lo más pronto posible, pero no se deben tomar 2 dosis en el mismo día.

## Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

# Advertencias y Precauciones

#### Generales:

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

Se recomienda precaución al usar Sapropterina en pacientes con predisposición a convulsiones.

Monitoreo de la concentración de Phe en sangre durante el tratamiento: El tratamiento con Kuvan™ debe ser dirigido por médicos experimentados en el manejo de PKU. Las elevaciones prolongadas en la concentración de Phe sanguínea en pacientes con PKU pueden producir daño neurológico grave, incluido retraso mental grave, microcefalia, lenguaje retardado, convulsiones y anormalidades conductuales. Ésto se puede presentar incluso si los pacientes están tomando Kuvan™ pero no están controlando de manera adecuada su concentración de Phe sanguínea dentro del intervalo objetivo recomendado. No se han realizado estudios a largo plazo con resultados neurocognitivos con tratamiento con Kuvan™. A la inversa, las concentraciones prolongadas de Phe sanguínea demasiado bajas se han asociado con el catabolismo y desdoblamiento de proteínas. Se requiere el manejo activo de la ingesta de Phe en la dieta mientras se toma el Kuvan™ para asegurar un adecuado control de la Phe y un equilibrio nutricional.

Identifique a los pacientes que no responden al tratamiento con Kuvan™: No todos los pacientes con PKU responden al tratamiento con Kuvan™. En estudios clínicos, aproximadamente 20% a 56% de los pacientes con PKU responden al tratamiento con Kuvan™. No se puede predeterminar la respuesta al tratamiento mediante pruebas de laboratorio (por ejemplo, pruebas genéticas) y solo se puede determinar mediante un estudio terapéutico de Kuvan™ [véase Posología – Modo de Administración].

Trate a todos los pacientes con una dieta restringida en Phe: Los pacientes con PKU que estén siendo tratados con Kuvan™ también deberán llevar una dieta restringida en Phe. El inicio de la terapia con Kuvan no elimina la necesidad de un monitoreo adecuado por profesionales capacitados para asegurar que el control de la Phe sanguínea se mantiene en el contexto del manejo en curso de la dieta.

Página 3 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold/MDS (Se

MARIA EUGENIA BUERA MARIA TECNYAN 12.048 DIRECTOR 1316 M.N. 12.048

7 3 2 2 | MERC

Úsese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática: No se valuado pacientes con insuficiencia hepática en estudios clínicos con Kuvan™. Los pacientes con insuficiencia hepática deberán ser monitoreados cuidadosamente cuando reciban Kuvan™ debido a que el daño hepático se ha asociado con un metabolismo de Phe afectado.

Monitoree las reacciones alérgicas: Los pacientes con alguna alergia grave conocida a alguno de los componentes de Kuvan™ no deberán tomarlo. En estudios clínicos realizados con Kuvan™ no se observaron reacciones alérgicas graves. Se deberán considerar los riesgos y beneficios del tratamiento continuo con Kuvan™ en pacientes con reacciones alérgicas de leves a moderadas (tal como exantema).

Úsese con precaución cuando se coadministre Kuvan™ con medicamentos que se sabe inhiben el metabolismo de folatos: Los fármacos que se sabe afectan el metabolismo de folatos (por ejemplo, metotrexato) y sus derivados deberán usarse con precaución cuando se administre Kuvan™ debido a que estos fármacos pueden reducir la concentración de BH4 al inhibir la enzima dihidropteridina-reductasa (DHPR).

Úsese con precaución cuando se coadministre Kuvan™ con medicamentos que se sabe afectan la vasodilatación mediada por óxido nítrico: Se debe tener precaución con la administración de Kuvan™ en pacientes que estén recibiendo fármacos que afecten la vasodilatación mediada por óxido nítrico (por ejemplo, inhibidores de PDE-5 tales como sildenafil, vardenafil o tadalafil), debido a que el dihidrocloruro de Sapropterina y los inhibidores de PDE-5 pueden inducir vasodilatación. El efecto aditivo de la coadministración de Sapropterina y el inhibidor de PDE-5 puede llevar a una reducción en la presión arterial. Sin embargo, el uso combinado de estos medicamentos no ha sido evaluado en humanos. En estudios con animales, el Kuvan™ administrado por vía oral en combinación con un inhibidor de PDE-5 no afectó la presión arterial.

Úsese con precaución cuando se coadministre Kuvan y levodopa: Se deberá tener precaución con la administración de Kuvan™ a pacientes que estén recibiendo levodopa. En un programa de vigilancia de seguridad después de 10 años de la comercialización para una indicación diferente a la PKU que usó otra formulación del mismo ingrediente activo (Sapropterina), 3 pacientes con trastornos neurológicos subyacentes presentaron convulsiones, exacerbación de las convulsiones, sobre estimulación o irritabilidad durante la coadministración de levodopa y sapropterina.

# Interacciones medicamentosas

No se llevaron a cabo estudios de interacciones medicamentosas.

#### Interacciones con alimentos:

La absorción de Sapropterina es mayor tras la ingestión de comida rica en grasas y calorías, en comparación con la absorción en ayunas, lo que resulta como media en una concentración plasmática máxima alcanzada 4 ó 5 horas después de la administración entre un 40 y 85 % mayor.

#### Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 2 años con ratas F-344 y un estudio de carcinogenicidad de 78 semanas con ratones CD-1. En el estudio de carcinogenicidad

D P

Página 4 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold MDS (Sep-10

MARIA EUGENA BUTT DIRECTOR TECNIC MIN 12,048 M.P. 1 316 - W.N. 12,048

Sapropterina de 25, 80 y

oral de 104 semanas en ratas se usaron dosis de Sapropterina de 25, 80 y 250 mg/kg/día (0,2, 0,7 y 2 veces la dosis humana máxima recomendada de 20 mg/kg/día, respectivamente, con base en el área de superficie corporal). En el estudio de carcinogenicidad oral de 78 semanas en ratones se usaron dosis de Sapropterina de 25, 80 y 250 mg/kg/día (0,1; 0,3 y 2 veces la dosis humana máxima recomendada de 20 mg/kg/día, respectivamente, con base en el área de superficie corporal). En el estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años, se observó un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitoma suprarrenal benigno en ratas macho tratadas con la dosis de 250 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis humana máxima recomendada, con base en el área de superficie corporal) en comparación con las ratas tratadas con el vehículo. El estudio de carcinogenicidad en ratones no mostró indicios de un efecto carcinogénico pero el estudio no fue ideal debido a que su duración fue de 78 semanas en lugar de 104 semanas.

La Sapropterina fue genotóxica en una prueba de Ames *in vitro* en concentraciones de 625 μg (TA98) y 5000 μg (TA100) por placa, sin activación metabólica. Sin embargo, no se observó genotoxicidad en la prueba de Ames *in vitro* con activación metabólica. La Sapropterina fue genotóxica en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células pulmonares de hámster chino en concentraciones de 0.25 y 0.5 mM. La sapropterina no fue mutagénica en el ensayo con micronúcleos *in vivo* en ratones a dosis de hasta 2000 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la dosis humana máxima recomendada de 20 mg/kg/día, con base en el área de superficie corporal). Se observó que la Sapropterina, en dosis orales de hasta 400 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la dosis humana máxima recomendada, con base en el área de superficie corporal) no tuvo efectos sobre la fertilidad ni función reproductiva en ratas macho y hembra.

#### **Embarazo**

Categoría C de Embarazo. Se recomienda que las mujeres expuestas a Kuvan™ durante el embarazo se inscriban en el registro de pacientes de Kuvan™.

Se han llevado a cabo estudios de teratogenicidad con Sapropterina en ratas con dosis orales de hasta 400 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la dosis humana máxima recomendada de 20 mg/kg/día, con base en el área de superficie corporal) y en conejos con dosis orales de hasta 600 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis humana máxima recomendada, con base en el área de superficie corporal). No se encontraron indicios claros de actividad teratogénica en ninguna de las especies. Sin embargo, en el estudio de teratogenicidad en conejos, se observó un incremento (no estadísticamente significativo) en la incidencia de holoprosencefalia en la dosis de 600 mg/kg/día en comparación con los controles.

No existen estudios adecuados y bien controlados de Kuvan<sup>TM</sup> en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son un elemento de predicción para la respuesta en humanos, este fármaco deberá usarse durante el embarazo sólo si fuera claramente necesario. Un estudio de 468 embarazos y 331 nacidos vivos en mujeres afectadas por PKU (Estudio de colaboración de fenilcetonuria materna, Rouse 1997) demostró que concentraciones de Phe no controladas superiores a 600 μmol/l están asociadas con una muy alta incidencia de dimorfismo neurológico cardiaco y facial y anormalidades del crecimiento. Un buen control dietario de la concentración de Phe durante el embarazo es esencial para reducir la incidencia de efectos teratogénicos inducidos por la Phe.

Página 5 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold MPS (Sep-10)

MARIA EUG NIA BUTT MARIA EUG NIA BUTT DIRECTORA TEGNIA M.N. 12.048 M.H. 1431 M.N. 12.048

7322

**FOLIU** 

**Trabajo de parto y parto:** no se conocen los efectos de Kuvan™ sobre el trabajo varto y el parto en las mujeres embarazadas.

#### Lactancia

La Sapropterina es excretada en la leche de ratas lactando tratadas por vía intravenosa, pero no por vía oral. No se sabe si la Sapropterina se excreta en la leche humana. Debido al potencial de la Sapropterina para reacciones adversas serias en lactantes y debido al potencial para la tumorigenicidad mostrada por la Sapropterina en el estudio de carcinogenicidad en ratas, se debe tomar la decisión de si se debe suspender la lactancia o suspender la administración del fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

# Uso pediátrico

Se han hecho estudios clínicos estudiando el tratamiento con Kuvan™ en pacientes pediátricos fenilcetonúricos entre los 4 y 16 años. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Kuvan™ en pacientes pediátricos menores de 4 años en estudios clínicos. Se recomienda hacer un monitoreo frecuente de sangre en la población pediátrica para asegurar un control de los niveles sanguíneos de PHV adecuados.

## Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Kuvan™ en pacientes con PKU no incluyeron pacientes de 65 años o más.

No se sabe si estos pacientes responden de una manera diferente que los pacientes más jóvenes.

#### Pacientes con alteración de la función renal

No se evaluaron pacientes con alteración de la función renal en los ensayos clínicos. Los pacientes que tienen deterioro renal deberían ser controlados cuidadosamente cuando reciben Kuvan.

#### Reacciones adversas

Experiencia de estudios clínicos con PKU: En estudios clínicos, se administró Kuvan™ a 579 pacientes con PKU en dosis que variaron de 5 a 20 mg/kg/día y con duraciones de tratamiento que variaron de 1 a 30 semanas. La edad de los pacientes variaba de 4 a 49 años. La población de pacientes estaba distribuida casi uniformemente en sexo y aproximadamente 95 % de los pacientes eran caucásicos.

Las reacciones adversas más serias durante la administración de Kuvan™ (independientemente de la relación con el tratamiento) fueron gastritis, lesión en médula espinal, infección por estreptococos, carcinoma testicular e infección en vías urinarias. Se observó neutropenia de leve a moderada durante la administración de Kuvan™ en 24 de los 579 pacientes (4 %). Las más comunes (≥4 % de pacientes tratados con Kuvan™) en todos los estudios (n = 579) fueron cefalea, diarrea, dolor abdominal, infección en las vías respiratorias superiores, dolor faringolaríngeo, vómito y náusea, así como hipofenilalaninemia.

Página 6 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold MDS (S

MARIA EUGEN APOBERADO MARIA TECNI APOBERADO DIRECTORA 4318

775 2 2 MER

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición de 74 pacientes con PKVa Kuvan™ con dosis de 10 a 20 mg/kg/día durante 6 a 10 semanas en 2 estudios ANMAI clínicos doble ciegos placebo controlados. La incidencia total de las reacciones adversas en pacientes que recibieron Kuvan™ fue similar a la registrada con pacientes que recibieron placebo.

Debido a que los estudios fueron conducidos bajo condiciones variadas, las tasas de reacciones adversas pudieran no predecir las tasas observadas en pacientes en la práctica clínica. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento (independientemente de la relación) que se presentaron en al menos 4 % de los pacientes tratados con Kuvan™ en los estudios clínicos doble ciego controlados con placebo que se describieron anteriormente. Se clasificó la frecuencia de reacciones adversas registrada en términos del MedDRA (Tabla 1).

Tabla 1: Resumen de reacciones adversas por término preferido que se presentaron en ≥4 % de los pacientes en estudios clínicos controlados con Kuvan

	Tratamiento	
	Kuvan™	Placebo
Pacientes tratados	N = 74	N = 59
Término preferido	N (%)	N (%)
Cualquier reacción adversa	47 (64)	42 (71)
Cefalea	11 (15)	8 (14)
Infección de las vías respiratorias superiores	9 (12)	14 (24)
Rinorrea	8 (11)	0
Dolor faringolaríngeo	7 (10)	1 (2)
Diarrea	6 (8)	3 (5)
Vómito	6 (8)	4 (7)
Tos	5 (7)	3 (5)
Pirexia	5 (7)	4 (7)
Contusión	4 (5)	1 (2)
Dolor abdominal	4 (5)	5 (8)
Exantema	4 (5)	4 (7)
Congestión nasal	3 (4)	0

En estudios clínicos abiertos sin grupo control en los cuales los pacientes recibieron Kuvan™ en dosis de 5 a 20 mg/kg/día, las reacciones adversas fueron similares en tipo y frecuencia a las registradas en los estudios clínicos doble ciego controlados con placebo.

#### Información adicional:

Efecto rebote, definido como un aumento en los niveles plasmáticos de fenilalanina por encima de los niveles existentes antes del tratamiento, puede aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Experiencia en seguridad de estudios clínicos para indicaciones diferentes a PKU: Aproximadamente 800 voluntarios sanos y pacientes con trastornos diferentes a

Página 7 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold MDS (Sep

MARIA EUGEN//PODERADO DIRECTORA TECNICA (P. N. 12.048)

7 3 2 2 MERCK

PKU, algunos de los cuales presentaban trastornos neurológicos subyacentes enfermedad cardiovascular, recibieron diferentes formulaciones del mismo principio activo (Sapropterina) en 19 estudios clínicos controlados y no controlados. En estos estudios clínicos, los sujetos recibieron Sapropterina en dosis que variaron de 1 a 20 mg/kg/día por periodos de exposición de 1 día a 2 años. Las reacciones adversas serias y graves (independientemente de la relación) durante la administración de Sapropterina fueron convulsiones, exacerbación de las convulsiones [véase Advertencias y precauciones], mareo, hemorragia gastrointestinal, hemorragia posterior al procedimiento, cefalea, irritabilidad, infarto del miocardio, sobre estimulación e insuficiencia respiratoria. Las reacciones adversas comunes fueron cefalea, edema periférico, artralgia, poliuria, agitación, mareo e infección de las vías respiratorias superiores.

Experiencia posterior a la comercialización: Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante un programa de vigilancia de seguridad en Japón después de 10 años de la aprobación de otra formulación del mismo ingrediente activo (Sapropterina). Este programa de vigilancia de seguridad fue realizado en 30 pacientes, 27 de los cuales presentaban trastornos diferentes a PKU y una condición neurológica subyacente. Las reacciones adversas más comunes fueron convulsiones y exacerbación de las convulsiones en 3 de los pacientes sin PKU [véase Advertencias y precauciones] y un incremento en la gamma-glutamiltransferasa (GGT) en 2 de los pacientes sin PKU.

# Sobredosificación

En la única sobredosis registrada con Kuvan™, un paciente que participaba en un estudio de 26 semanas recibió una dosis única de 4,500 mg (36 mg/kg) en vez de 2,600 mg (20 mg/kg) en la semana 16. El paciente registró cefalea leve y mareo leve inmediatamente después de tomar la dosis; ambos síntomas se resolvieron dentro de un lapso de 1 hora sin intervención de tratamiento. Los resultados de las pruebas de laboratorio de función hepática obtenidos inmediatamente después del acontecimiento estuvieron dentro de los límites normales. El paciente suspendió la terapia durante 24 horas y luego reinició la administración de Kuvan™ sin registros de signos o síntomas anormales.

## Tratamiento:

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.

## Condiciones de conservación

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

#### Presentación

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

Página 8 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold MDS (Sep

MARIA EUGENAJAPODERA DIRECTORA TEGNICALAPODERA DIRECTORA TEGNICALAPODERA M.P. 14319. M.N. 12.048

7 3 2 2 LIMERCK

# MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.056

Elaborado en: Lyne laboratorios, 10 Burke Drive, MA 02301, EEUU

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.

Fecha última revisión: Oct-10

Texto aprobado según Disp. N° ......

Página 9 de 9

Ref: US KUVAN Biomarin product (revision date: 12/2007) + texto bold MDS/(Sep-

MARIA EUGENIA PODE DIRECTOR TECNICA PODE M.P. 1 316 - W.M.