



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-57388290-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-57388290-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GOBBI NOVAG S.A. representante en la Argentina de BioMarin International Limited, solicita autorización para importar las nuevas concentraciones de SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO 100 mg y 500 mg, en la forma farmacéutica: POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL, para la especialidad medicinal denominada KUVAN, inscripto bajo el Certificado N° 56.056.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4°, 14° y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.:5904/96.

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

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma GOBBI NOVAG S.A. representante en la Argentina de BioMarin International Limited a importar, fraccionar, distribuir y comercializar las nuevas concentraciones de SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO 100 mg y 500 mg, en la forma farmacéutica: POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL, siendo las fórmulas cualicuantitativas: Sapropterina Dihidrocloruro 100 mg, Excipientes: Manitol 169,06 mg, Citrato de Potasio 32,50 mg, Sucralosa 5,94 mg, Ácido ascórbico 5,00 mg y Sapropterina Dihidrocloruro 500 mg, Excipientes: Manitol 845,31 mg, Citrato de Potasio 162,50 mg, Sucralosa 29,69 mg, Ácido ascórbico 25,00 mg; que será importada de Estados Unidos, siendo el establecimiento elaborador: Anderson Brecon Inc. 4545 Assembly Drive, RocKord, Illinois, 61 109, Estados Unidos; establecimiento acondicionador Alternativo: Almac Pharma Services Limited Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon 8T63 5 UA, Reino Unido; Nombre de la razón social del establecimiento de control de calidad: Gobbi Novag S.A, Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires, Argentina.

ARTICULO 2°.- Dispónese que la importación, distribución y comercialización de las nuevas concentraciones: SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO 100 mg y 500 mg, en la forma farmacéutica: POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL, en las presentaciones de contenido por unidad de venta: Caja conteniendo 30 sobres y siendo su envase primario: Sobre laminado de polietileno, tereftalato de polietileno y aluminio, con precintado térmico en los cuatro lados, Presenta una muesca interna en la esquina del sobre para facilitar su abertura.

ARTICULO 3°.- Establécese que la condición de expendio de las nuevas concentraciones autorizadas por el Artículo 1° serán de Venta Bajo Receta, que el período de vida útil es de: 24 meses a partir de la fecha de elaboración, siendo la forma de conservación: Conservar por debajo de los 25° C.

ARTICULO 4°.- Acéptanse los proyectos de prospectos obrante en el documento IF-2019-78131601-APN-DERM#ANMAT; rótulos obrantes en los documentos IF-2019-78130812-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-78131231-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-78131093-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-78131433-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente obrante en el documento IF-2019-78131968-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-78131738-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1° a 4° inclusive en el Certificado N° 56.056, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 6°.- Inscríbanse las nuevas concentraciones autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7°- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-57388290-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.10.10 10:08:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.10 10:08:25 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

KUVAN® SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO 100 mg y 500 mg Polvo para solución oral

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Composición

Cada sobre de 100 mg contiene:

| | |
|--|-----------|
| Sapropterina dihidrocloruro (equivalente a 77 mg de Sapropterina) | 100,00 mg |
| Ácido Ascórbico | 5,00 mg |
| Citrato de potasio | 32,50 mg |
| Sucralosa | 5,94 mg |
| Manitol | 169,06 mg |

Cada sobre contiene 0,3 mmol (12,6 mg) de potasio.

Cada sobre de 500 mg contiene:

| | |
|---|-----------|
| Sapropterina dihidrocloruro (equivalente a 384 mg de Sapropterina) | 500,00 mg |
| Ácido Ascórbico | 25,00 mg |
| Citrato de potasio | 162,50 mg |
| Sucralosa | 29,69 mg |
| Manitol | 845,31 mg |

Cada sobre contiene 1,6 mmol (62,7 mg) de potasio.

Acción terapéutica

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

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

Eficacia clínica

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

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

MARTÍN CÉSAR DOMINIC
Farmacéutico
Dpto. de Asesoría Técnica
12 de Julio de 2019

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

Distribución

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

Biotransformación

La sapropterina dihidrocloruro se metaboliza principalmente en el hígado a dihidrobiopterina y biopterina. Dado que la sapropterina dihidrocloruro es una versión sintética de la 6R-BH4 natural, se puede deducir razonablemente que su metabolismo será similar, incluida la regeneración de 6R-BH4.

Eliminación

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

Farmacocinética poblacional

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

MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Director Técnico
M. I. 40000 - M. C. 10042
SECRETARÍA DE ESTADO

Interacciones del medicamento

Estudios *in vitro*

In vitro, la sapropterina no inhibió CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4/5, ni indujo CYP1A2, 2B6, ni 3A4/5.

De acuerdo con un estudio *in vitro*, existe la posibilidad de que sapropterina dihidrocloruro inhiba la p-glicoproteína (P-gp) y la proteína resistente al cáncer de mama (PRCM) en el intestino en las dosis terapéuticas. Para inhibir la PRCM se necesita una concentración intestinal de Kuvan® más alta que para la P-gp, ya que la potencia inhibitoria sobre la PRCM en el intestino (IC₅₀ = 267 µM) es más baja que sobre la P-gp (IC₅₀ = 158 µM).

Estudios *in vivo*

En sujetos sanos, la administración de una dosis única de Kuvan® a la dosis terapéutica máxima de 20 mg/Kg no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de una dosis única de digoxina (sustrato de P-gp) administrada de manera concomitante. De acuerdo con los resultados *in vitro* e *in vivo*, no es probable que la administración conjunta de Kuvan® aumente la exposición sistémica a medicamentos que son sustratos para la PRCM.

Datos preclínicos de seguridad

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

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

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M. N. 12042 - M. N. 12042
M. N. 12042 - M. N. 12042

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

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

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

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

Posología – Modo de Administración

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

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

Como la HPA debida a la PKU o a la deficiencia de BH4 es una afección crónica, una vez que se compruebe la respuesta, Kuvan® se administrará como tratamiento a largo plazo.

Posología

MARTÍN CESAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M. N. 10000 - M. C. 10000

PKU

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

Deficiencia de BH4

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

En pacientes con un peso corporal superior a 20 Kg, la dosis diaria calculada en función del peso corporal debe redondearse al múltiplo más próximo a 100 mg.

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 Kuvan® o modificar la ingesta de fenilalanina con la dieta para alcanzar y mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina dentro de los límites terapéuticos deseados.

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

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

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

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 al Kuvan® viene determinada por una reducción de la fenilalanina plasmática.

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

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

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

Se recomienda analizar los niveles plasmáticos de fenilalanina y tirosina una o dos semanas después de cada ajuste de dosis y monitorizarlos frecuentemente a partir de entonces bajo la dirección del médico responsable. Las pacientes 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).

Poblaciones especiales:

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.

Población pediátrica

La posología es la misma para adultos y niños.

Forma de administración

Kuvan® debe administrarse con una comida, para aumentar la absorción.

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

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

La solución se debe consumir en los 30 minutos siguientes a la disolución inicial. La solución que no se use debe desecharse después de la administración.

Pacientes de peso corporal superior a 20 Kg

El contenido del sobre (o sobres) debe verterse en 120 a 240 mL de agua y revolverse hasta que se disuelva

Niños de hasta 20 Kg de peso corporal (usar solamente sobres de 100 mg de polvo)

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).

Se debe disolver el número correspondiente de sobres de 100 mg en el volumen de agua indicado en las Tablas 1-4 en función de la dosis diaria total prescrita.

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

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 sobres que es preciso disolver (solo presentación 100 mg) | Volumen de disolución (mL) | Volumen de solución que es preciso administrar (mL)* |
|-----------|----------------------|---|----------------------------|--|
| 2 | 4 | 1 | 80 | 3 |
| 3 | 6 | 1 | 80 | 5 |
| 4 | 8 | 1 | 80 | 6 |
| 5 | 10 | 1 | 80 | 8 |
| 6 | 12 | 1 | 80 | 10 |

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico

| | | | | |
|----|----|---|----|----|
| 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 |

*Refleja el volumen de la dosis total diaria.

Desechar la solución no utilizada luego de 30 minutos de la disolución del polvo.

MARTÍN CESAR DOMINGUEZ
 Director Técnico
 M. N. 10020 - M. C. 12042
 Subsecretaría de Inspección y Control

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 sobres que es preciso disolver (solo presentación 100 mg) | Volumen de disolución (mL) | Volumen de solución que es preciso administrar (mL)* |
|-----------|----------------------|---|----------------------------|--|
| 2 | 10 | 1 | 40 | 4 |
| 3 | 15 | 1 | 40 | 6 |
| 4 | 20 | 1 | 40 | 8 |
| 5 | 25 | 1 | 40 | 10 |
| 6 | 30 | 1 | 40 | 12 |
| 7 | 35 | 1 | 40 | 14 |
| 8 | 40 | 1 | 40 | 16 |
| 9 | 45 | 1 | 40 | 18 |
| 10 | 50 | 1 | 40 | 20 |
| 11 | 55 | 1 | 40 | 22 |
| 12 | 60 | 1 | 40 | 24 |
| 13 | 65 | 1 | 40 | 26 |
| 14 | 70 | 1 | 40 | 28 |
| 15 | 75 | 1 | 40 | 30 |
| 16 | 80 | 1 | 40 | 32 |
| 17 | 85 | 1 | 40 | 34 |
| 18 | 90 | 1 | 40 | 36 |
| 19 | 95 | 1 | 40 | 38 |
| 20 | 100 | 1 | 40 | 40 |

*Refleja el volumen de la dosis total diaria.
 Desechar la solución no utilizada luego de 30 minutos de la disolución del polvo.

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
 Farmacéutico
 Director Técnico
 M.I. 10000 - M.O. 10042
 MINISTERIO DE SALUD

IF-2019-60778890-APN-DGA#ANMAT

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 sobres que es preciso disolver (solo presentación 100 mg) | 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 |

*Refleja el volumen de la dosis total diaria.
 Desechar la solución no utilizada luego de 30 minutos de la disolución del polvo.

MARTÍN GÉSCAR DOMÍNGUEZ
 Farmacéutico
 Director Técnico
 M.P. 12042 - M.O. 12042
 Autorización: 10/07/2015 S.11

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 sobres que es preciso disolver (solo presentación 100 mg) | 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 |

*Refleja el volumen de la dosis total diaria.

Desechar la solución no utilizada luego de 30 minutos de la disolución del polvo.

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.

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
 Farmacéutico
 Director Técnico
 M. P. 1000 - M. C. 10042
 IF-2019-60778890-APN-DGA#ANMAT

Página 106 de 180

Advertencias y precauciones generales de empleo

Ingesta alimentaria

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

Valores sanguíneos bajos de fenilalanina y tirosina

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

Trastornos de la salud

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

Trastornos convulsivos

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

Interrupción del tratamiento

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

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

Contenido de Potasio

Kuvan® 100 mg polvo para solución oral

Este producto médico contiene 0,3 mmol (12,6 mg) de potasio por sobre, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dietas pobres en potasio.

Kuvan® 500 mg polvo para solución oral

Este producto médico contiene 1,6 mmol (62,7 mg) de potasio por sobre, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dietas pobres en potasio.

Gastritis

Se notificaron gastritis y esofagitis como reacciones adversas graves. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de estas enfermedades.

Interacciones medicamentosas

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

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los datos de riesgo materno y/o embrionario asociados a la enfermedad disponibles del Estudio Colaborativo de la Fenilcetonuria Materna, con una cantidad moderada de embarazos y nacimientos de niños vivos (entre 300-1.000) en mujeres afectadas por PKU, demostraron que niveles no controlados de fenilalanina superiores a 600 µmol/L están asociados a una incidencia muy elevada de anomalías neurológicas, cardíacas y del crecimiento y a dimorfismo facial.

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

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

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M. P. 10000 - M. P. 10042
FARMACIA DOMÍNGUEZ S. R. L.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Aproximadamente el 35% de los 579 pacientes de edad igual o superior a 4 años tratados con sapropterina dihidrocloruro (5 a 20 mg/Kg/día) en los ensayos clínicos con Kuvan® experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea y rinorrea.

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

Tabla de reacciones adversas

En los ensayos clínicos pivotaes y en la experiencia post-comercialización con Kuvan®, se han detectado las siguientes reacciones adversas.

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
2211 2020-317 12142

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Sobredosificación

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

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 por debajo de 25°C.

Presentación

Envase caja contiene 30 sobres.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

MARTÍN CÉSAR DOMINGUEZ
FARMACÉUTICO
Director Técnico
12/11/22

Certificado N° 56.056

Elaborado y acondicionado en: Anderson Brecon Inc., 4545 Assembly Drive, Rockford,
Illinois, 61109, Estados Unidos

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

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico.

Atención al cliente: 0800-333-1752.

Fecha de la última revisión:


MARTÍN CESAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M. N. 12042
IF-2019-60778890-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-57388290- -APN-DGA#ANMAT PROSPECTO KUVAN 100 mg y 500 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 16:27:30 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 16:27:32 -03'00'

Proyecto de Rótulo de Etiqueta

KUVAN® 500 mg

SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO

**Polvo para solución oral
Vía Oral**

Venta bajo receta

Cada sobre contiene:

Sapropterina dihidrocloruro 500,00 mg (equiv. a 384,00 mg de Sapropterina)

Excipientes: c.s.

Posología y forma de administración

Ver prospecto adjunto

Elaborado y acondicionado por: Anderson Brecon Inc., Rockford, Illinois, Estados Unidos.
Industria Estadounidense

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

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico

Consérvese a temperatura no mayor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

E.M.A.M.S. Certificado N° 56.056

Atención al Cliente: 0800-333-1752

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 10000 - M.C. 12042

IF-2019-60778890-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-57388290- -APN-DGA#ANMAT rotulo etiqueta KUVAN 500 mg (hoja132).

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 16:25:59 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 16:25:59 -0300'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-57388290- -APN-DGA#ANMAT rotulo estuche KUVAN 500 mg (hoja133)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 16:26:45 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 16:26:46 -03'00'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-57388290- -APN-DGA#ANMAT rotulo etiqueta KUVAN 100 mg (hoja134)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 16:26:31 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 16:26:32 -03'00'

Proyecto de Rótulo de Estuche

KUVAN® 100 mg
SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO

Polvo para solución oral
Vía Oral

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Composición

Cada sobre contiene:

| | |
|--|-----------|
| Sapropterina dihidrocloruro (equiv. a 77,00 mg de Sapropterina) | 100,00 mg |
| Excipientes: | |
| Manitol | 169,06 mg |
| Citrato de Potasio | 32,50 mg |
| Sucralosa | 5,94 mg |
| Ácido Ascórbico | 5,00 mg |

Posología y forma de administración

Ver prospecto adjunto

Cada caja contiene

30 sobres

Consérvese a temperatura no mayor a 25° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.056

Elaborado y acondicionado por: Anderson Brecon Inc., Rockford, Illinois, Estados Unidos.

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

Aires - Representante de Biomarin International Limited, Irlanda

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico

Atención al Cliente: 0800-333-1752

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M. N. 48090 - M. N. 12042
Gobbi Novag S.A.

IF-2019-60778890-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-57388290- -APN-DGA#ANMAT rotulo estuche KUVAN 100 mg (hoja135)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 16:27:10 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 16:27:11 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Kuvan® 100 mg polvo para solución oral Sapropterina dihidrocloruro

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

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 versión sintética de una sustancia propia del cuerpo llamada tetrahidrobiopterina (BH4). La BH4 es necesaria en el cuerpo para transformar un aminoácido llamado fenilalanina en otro aminoácido llamado tirosina.

Kuvan® se utiliza para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia (HPA) o fenilcetonuria (PKU) en adultos y en niños de cualquier edad. La HPA y la PKU se deben a niveles

MARTÍN CÉSAR DOMINGUEZ
Director Técnico
M. N. 111111 - M. D. 111111
REG. N.º 111111 - 1111111111111111

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, trimetoprima)
- 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.

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 0,3 mmol (12,6 mg) de potasio por sobre, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dietas pobres en potasio.

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 recomendada de Kuvan® en los pacientes con PKU es de 10 mg por Kg de peso corporal. Tome Kuvan® 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 recomendada de Kuvan® en los pacientes con deficiencia de BH4 es de 2 a 5 mg por Kg de peso corporal. Tome Kuvan®, con una comida para aumentar la absorción. Divida la dosis total diaria en 2 o 3 dosis administradas a lo largo del día. Su médico puede ajustar la dosis hasta 20 mg diarios por Kg de peso,

según su estado.

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

| Peso corporal (Kg) | Número de sobres de 100 mg (Kuvan® dosis de 10 mg/Kg) | Número de sobres de 100 mg (Kuvan® dosis de 20 mg/Kg) |
|--------------------|--|--|
| 10 | 1 | 2 |
| 20 | 2 | 4 |
| 30 | 3 | 6 |
| 40 | 4 | 8 |

Forma de administración

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

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

Uso en los pacientes con peso corporal superior a 20 Kg

Asegúrese de que conoce la dosis de Kuvan® polvo que su médico le ha recetado. Para dosis mayores, su médico puede recetarle también Kuvan® 500 mg polvo para solución oral. Asegúrese de que sabe usar Kuvan® 100 mg polvo para solución oral o ambos medicamentos para preparar la dosis. Abra el sobre (o sobres) solamente cuando se disponga a usarlo(s).

Preparación del sobre (o sobres)

Abra el sobre (o sobres) de Kuvan® polvo para solución oral doblándolo y rasgándolo, o bien cortándolo por la línea de puntos de la esquina superior derecha del sobre. Vacíe el contenido del sobre (o sobres) en 120 mL a 240 mL de agua. Después de disolver Kuvan® polvo en agua, la solución resultante debe ser transparente, entre incolora y amarillenta.

Ingesta del medicamento

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.P. 10000 - M.C. 10042

Beba la solución antes de 30 minutos.

Uso en niños de hasta 20 Kg de peso corporal

Use solo los sobres de 100 mg si se va a preparar Kuvan® para niños con un peso corporal de hasta 20 Kg.

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 sobres de Kuvan® 100 mg necesarios para cada dosis
- la cantidad de agua necesaria para mezclar cada dosis de Kuvan®
- la cantidad de solución que debe administrar al niño para la dosis prescrita

El niño debe beber la solución de Kuvan® con una comida. Administre al niño la cantidad de solución prescrita en los 30 minutos siguientes a su disolución. Si no puede administrar la dosis al niño en los 30 minutos siguientes a la disolución del polvo, tendrá que preparar una nueva solución, ya que la solución no utilizada no se debe usar una vez transcurridos 30 minutos.

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

- El número de sobres 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 para la medicación
- Una cucharita o un utensilio limpio para revolver
- Una jeringa de dosificación oral (graduada en divisiones de 1 mL; una jeringa de 10 mL para la administración de volúmenes ≤10 mL o una jeringa de 20 mL para la administración de volúmenes >10 mL)

Deposite los sobres de Kuvan® 100 mg 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 sobre de Kuvan®). Compruebe que la cantidad de líquido se alinea (en la marca de graduación correspondiente en la taza de

medicación) con la cantidad indicada por su médico. Revuelva con la cucharita o el utensilio limpio hasta que el polvo se disuelva. Después de disolver el polvo en agua, la solución resultante debe ser transparente, entre incolora y amarillenta.

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 se disolviese dos sobres de Kuvan® en 40 mL de agua y administrase 30 mL al niño, tendrá que utilizar la jeringa de dosificación oral de 20 mL dos veces para extraer los 30 mL (p. ej., 20 mL + 10 mL) de solución de Kuvan® y transferirlos a un vaso o una taza de administración). Utilice una jeringa de dosificación oral de 10 mL para la administración de volúmenes ≤10 mL o una jeringa de dosificación oral de 20 mL para la administración de volúmenes >10 mL.

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

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

Si toma más Kuvan® del que está indicado

Si toma más Kuvan® del recetado, puede sufrir efectos adversos que pueden

MARTÍN CESAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
Licencia N.º 17442

incluir dolor de cabeza y mareos. Si toma más Kuvan® del recetado, debe comunicárselo de inmediato a su médico o farmacéutico.

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

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

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

Si olvidó tomar Kuvan®

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

Si interrumpe el tratamiento con Kuvan®

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

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

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

MARTÍN CÉSAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Técnico
N.º 11.111.111.111
Inscripción N.º 11.111.111.111

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

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

Dolor de cabeza y goteo nasal.

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

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

Comunicación de efectos adversos

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

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

5. CONSERVACIÓN DE KUVAN®

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

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

Conservar por debajo de 25 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Kuvan®

- El principio activo es la sapropterina dihidrocloruro. Cada sobre contiene 100 mg de sapropterina dihidrocloruro (equivalentes a 77 mg de sapropterina).
- Los demás componentes son manitol, citrato de potasio, sucralosa y ácido ascórbico.

Aspecto del producto y contenido del envase

El polvo para solución oral es un polvo transparente, de tono entre blanquecino y amarillento. El polvo se encuentra en sobres unidos que contienen 100 mg de sapropterina dihidrocloruro.

Cada caja contiene 30 sobres.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.056

Elaborado y acondicionado por: Anderson Brecon Inc., 4545 Assembly Drive, Rockford, Illinois, 61109, Estados Unidos.

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

Atención al Cliente: 0800-333-1752

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico.

Fecha de revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-57388290- -APN-DGA#ANMAT INFORMACIÓN PACIENTE KUVAN 100 mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 16:28:21 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 16:28:22 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Kuvan® 500 mg polvo para solución oral Sapropterina dihidrocloruro

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

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 versión sintética de una sustancia propia del cuerpo llamada tetrahidrobiopterina (BH4). La BH4 es necesaria en el cuerpo para transformar un aminoácido llamado fenilalanina en otro aminoácido llamado tirosina.

Kuvan® se utiliza para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia (HPA) o fenilcetonuria (PKU) en adultos y en niños de cualquier edad. La HPA y la PKU se deben a niveles

MARTÍN CÉSAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
N.º 12.345.678
MARTÍN CÉSAR DOMINGUEZ

anormalmente elevados de fenilalanina en sangre, que pueden ser nocivos. Kuvan® reduce estos niveles en algunos pacientes que responden a BH4 y puede ayudar a aumentar la cantidad de fenilalanina que puede incluirse en la dieta.

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

2. QUE NECESITA SABER ANTES DE TOMAR KUVAN®

No tome Kuvan®

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

Advertencias y precauciones

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

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

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.

MARTÍN CÉSAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M. N. 10.1042

aumentar la absorción. Divida la dosis total diaria en 2 o 3 dosis administradas a lo largo del día. Su médico puede ajustar la dosis hasta 20 mg diarios por Kg de peso, según su estado.

Forma de administración

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

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

Asegúrese de que conoce la dosis de Kuvan® polvo que su médico le ha recetado. Para la dosis exacta su médico también puede recetarle Kuvan® 100 mg polvo para solución oral. Asegúrese de si debe usar Kuvan® 500 mg polvo para solución oral solamente o ambos tipos de medicamentos para preparar la dosis. Abra el sobre (o sobres) solamente cuando se disponga a usarlo(s).

Preparación del sobre (o sobres)

Abra el sobre (o sobres) de Kuvan® polvo para solución oral doblándolo y rasgándolo, o bien cortándolo por la línea de puntos de la esquina superior derecha del sobre. Vacíe el contenido del sobre (o sobres) en 120 mL a 240 mL de agua. Después de disolver Kuvan® polvo en agua, la solución resultante debe ser transparente, entre incolora y amarillenta.

Ingesta del medicamento

Beba la solución antes de 30 minutos.

Si toma más Kuvan® del que está indicado

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

MARTÍN DÉCER DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
C.P. N.º 12042

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.

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

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

También se ha reportado gastritis (inflamación de la pared del estómago), náuseas, dolor esofágico, dolor en la boca y la garganta (dolor orofaríngeo), infección en la garganta (faringitis), y esofagitis (inflamación de la mucosa del esófago). La gastritis

puede ser severa. Llame a su médico de inmediato si presenta alguno de estos signos o síntomas: malestar o dolor fuerte en la zona superior del estómago (abdominal), náuseas y vómitos, sangre en su vómito o heces, en heces negras o alquitranadas (melena).

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

Dolor de cabeza y goteo nasal.

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

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

Comunicación de efectos adversos

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

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

5. CONSERVACIÓN DE KUVAN®

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

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

Conservar por debajo de 25 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su

farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Kuvan®

- El principio activo es la sapropterina dihidrocloruro. Cada sobre contiene 500 mg de sapropterina dihidrocloruro (equivalentes a 384 mg de sapropterina).
- Los demás componentes son manitol, citrato de potasio, sucralosa y ácido ascórbico.

Aspecto del producto y contenido del envase

El polvo para solución oral es un polvo transparente, de tono entre blanquecino y amarillento. El polvo se encuentra en sobres unidosos que contienen 500 mg de sapropterina dihidrocloruro.

Cada caja contiene 30 sobres.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.056

Elaborado y acondicionado por: Anderson Brecon Inc., 4545 Assembly Drive, Rockford, Illinois, 61109, Estados Unidos.

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

Atención al Cliente: 0800-333-1752

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico.

Fecha de revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-57388290- -APN-DGA#ANMAT INFORMACION PACIENTE KUVAN 500 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 16:27:50 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 16:27:50 -03'00'