



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

DISPOSICIÓN Nº **0374**

BUENOS AIRES, **17 ENE 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011558-10-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

U.
Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

✓



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

DISPOSICIÓN Nº **0374**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

5
Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Por ello;

DISPOSICIÓN N°

0374

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial KUVAN y nombre/s genérico/s SAPROPTERINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C. representante de la firma MERCK KgaA, DARMSTADT, ALEMANIA, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD,
CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

51



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

DISPOSICIÓN Nº

0374

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

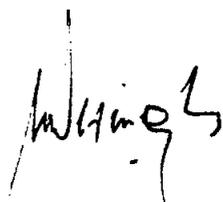
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-011558-10-1

DISPOSICIÓN Nº:

0374


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **0374**

Nombre comercial: KUVAN.

Nombre/s genérico/s: SAPROPTERINA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador (ESTADOS UNIDOS): LYNE LABORATORIOS.

Domicilio del establecimiento elaborador (ESTADOS UNIDOS): 10 BURKE DRIVE, MA 02301, ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador (ALEMANIA): EXCELLA GmbH.

5.

Domicilio del establecimiento elaborador (ALEMANIA): NURNBERGER STR. 12, 90537, FEUCHT, ALEMANIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: TRONADOR 4890, CIUDAD DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DISPERSABLES.



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

0374

Nombre Comercial: KUVAN.

Clasificación ATC: A16AX07.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA REDUCIR LA CONCENTRACION DE FENILALANINA (PHE) EN SANGRE EN PACIENTES CON HIPERFENILALANINEMIA (HPA) DEBIDO A FENILCETONURIA (PKU) QUE RESPONDE A TETRAHIDROBIOPTERINA (BH4). ESTE PRODUCTO SE DEBE USAR EN CONJUNTO CON UNA DIETA RESTRINGIDA EN PHE.

Concentración/es: 100 MG de SAPROPTERINA DICLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual : Genérico/s: SAPROPTERINA DICLORHIDRATO 100 MG. Excipientes: ACIDO ASCORBICO 5 MG, RIBOFLAVINA 0.03 MG, CROSPOLIDONA 13.5 MG, ESTEARILFUMARATO DE SODIO 3.75 MG, MANITOL 171.18 MG, HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO ANHIDRO 6.54 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO PEAD SELLADO C/ AL TAPA DE SEGURIDAD Y DESECANTE.

Presentación: ENVASES X 30, ENVASES X 120, ENVASES X 240.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 120 Y 240 COMPRIMIDOS DISPERSABLES.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 25 °C.

51
-
✓



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

0374

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA / ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador (ESTADOS UNIDOS): LYNE
LABORATORIOS.

Domicilio del establecimiento elaborador (ESTADOS UNIDOS): 10 BURKE DRIVE,
MA 02301, ESTADOS UNIDOS.

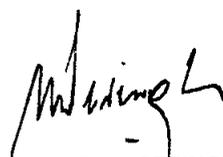
Nombre o razón social del establecimiento elaborador (ALEMANIA): EXCELLA
GmbH.

Domicilio del establecimiento elaborador (ALEMANIA): NURNBERGER STR. 12,
90537, FEUCHT, ALEMANIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: TRONADOR 4890,
CIUDAD DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº:

0374


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





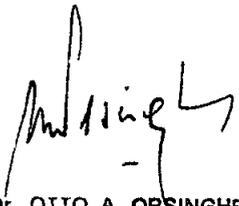
Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **0374** _____


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-011558-10-1

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0374, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: KUVAN.

Nombre/s genérico/s: SAPROPTERINA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador (ESTADOS UNIDOS): LYNE LABORATORIOS.

Domicilio del establecimiento elaborador (ESTADOS UNIDOS): 10 BURKE DRIVE, MA 02301, ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador (ALEMANIA): EXCELLA GmbH.

Domicilio del establecimiento elaborador (ALEMANIA): NURNBERGER STR. 12, 90537, FEUCHT, ALEMANIA.



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

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: TRONADOR 4890,
CIUDAD DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DISPERSABLES.

Nombre Comercial: KUVAN.

Clasificación ATC: A16AX07.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA REDUCIR LA CONCENTRACION DE FENILALANINA (PHE) EN SANGRE EN PACIENTES CON HIPERFENILALANINEMIA (HPA) DEBIDO A FENILCETONURIA (PKU) QUE RESPONDE A TETRAHIDROBIOPTERINA (BH4). ESTE PRODUCTO SE DEBE USAR EN CONJUNTO CON UNA DIETA RESTRINGIDA EN PHE.

Concentración/es: 100 MG de SAPROPTERINA DICLORHIDRATO.

5. Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual : Genérico/s: SAPROPTERINA DICLORHIDRATO 100 MG. Excipientes: ACIDO ASCORBICO 5 MG, RIBOFLAVINA 0.03 MG, CROSPOLIDONA 13.5 MG, ESTEARILFUMARATO DE SODIO 3.75 MG, MANITOL 171.18 MG, HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO ANHIDRO 6.54 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO PEAD SELLADO C/ AL TAPA DE SEGURIDAD Y DESECANTE.

7



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A. 7.

Presentación: ENVASES X 30, ENVASES X 120, ENVASES X 240.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 120 Y 240
COMPRIMIDOS DISPERSABLES.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA / ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador (ESTADOS UNIDOS): LYNE
LABORATORIOS.

Domicilio del establecimiento elaborador (ESTADOS UNIDOS): 10 BURKE DRIVE,
MA 02301, ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador (ALEMANIA): EXCELLA
GmbH.

Domicilio del establecimiento elaborador (ALEMANIA): NURNBERGER STR. 12,
90537, FEUCHT, ALEMANIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: TRONADOR 4890,
CIUDAD DE BUENOS AIRES.

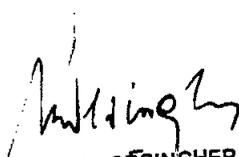


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende a MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C. el Certificado N°
56056, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes
de **17 ENE 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir
de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

0374


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0374

MERCK

PROYECTO DE PROSPECTO



KUVAN
SAPROPTERINA Diclorhidrato 100 mg
Comprimidos dispersables

Venta bajo receta

Industria Alemana

Composición

Cada comprimido dispersable contiene:

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

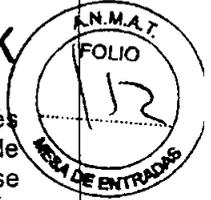
Propiedades farmacodinámicas

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 diclorhidrato 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 $\mu\text{mol/l}$ (media 747 \pm

Firma VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M. N. 14.025

0374

MERCK



153 $\mu\text{mol/l}$) 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 C_{max} 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 C_{max} 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 diclorhidrato de Sapropterina. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes menores de 9 años y mayores de 49 años.

Posología – Modo de Administración

Posología

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.

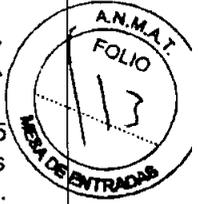
Administración

Kuvan™ (diclorhidrato 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™

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 44.025

0374

MERCK



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 aumentar.

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 anomalidades conductuales. Esto 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 determinar 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.

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025

0374

MERCK



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 diclorhidrato 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.

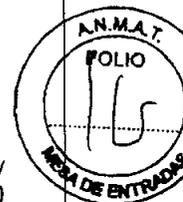
Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad

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

Farm. VALERIA MACÍO
Co-Directora Técnica
M. N. 14.025

0374

MERCK



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™ 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 cardíaco 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.

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M. N. 14.025

0374

MERCK



Trabajo de parto y parto: no se conocen los efectos de Kuvan™ sobre el trabajo de 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.

Farm. VALERIA MALIRO
Co-Directora Técnica
M. N. 14.026

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición de 74 pacientes con PKU a Kuvan™ con dosis de 10 a 20 mg/kg/día durante 6 a 10 semanas en 2 estudios 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.

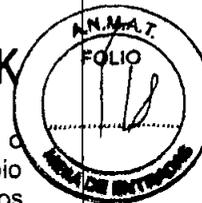
Información adicional:

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

0374

MERCK



PKU, algunos de los cuales presentaban trastornos neurológicos subyacentes o 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-glutamilttransferasa (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 conteniendo frasco con 30, 120 y 240 comprimidos dispersables.

Firm. VALERIA MAURO
Cof. Directora Técnica
M. N. 14.025

0374



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

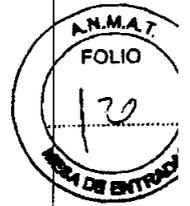
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Elaborado en: Excella GmbH Nürnberger Str. 12, 90537 Feucht, Alemania
Importado y distribuido por Merck Química Argentina SAIC - Tronador 4890, Buenos Aires - Representante de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania
Atención al cliente: 0800-888-MERCK (63725).
Director técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Fecha última revisión: Oct-10
Texto aprobado según Disp. N°

Farm. ~~VERA~~ MAURO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025

0374

MERCK



PROYECTO DE PROSPECTO

**KUVAN
SAPROPTERINA Diclórhidrato 100 mg
Comprimidos dispersables**

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Composición

Cada comprimido dispersable contiene:

Sapropterina diclorhidrato (equiv. a 77 mg de Sapropterina)	100,00 mg
Ácido Ascórbico	5,00 mg
Crospovidona	13,50 mg
Hidrogeno fosfato de calcio, anhidro	6,54 mg
Manitol	171,18 mg
Riboflavina	0,03 mg
Estearil fumarato de sodio	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 tetrahydrobiopterina (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 tetrahydrobiopterina (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 diclorhidrato 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 $\mu\text{mol/l}$ (media 747 \pm

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M. N. 14.025

0374

MERCK



153 $\mu\text{mol/l}$) 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 C_{max} 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 C_{max} y AUC en los diferentes modos de administración y condiciones de alimentación. En los estudios clínicos de KuvanTM, 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 diclorhidrato de Sapropterina. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes menores de 9 años y mayores de 49 años.

Posología – Modo de Administración

Posología

La dosis inicial recomendada de KuvanTM 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 KuvanTM 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 KuvanTM 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 KuvanTM 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.

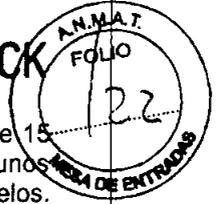
Administración

KuvanTM (diclorhidrato 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 KuvanTM

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M. N. 14.025

0374

MERCCK



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 aumentar.

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.

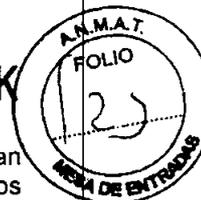
Identifique a los pacientes que no responden al tratamiento con Kuvan™: No todos los pacientes con PKU responden al tratamiento con Kuvan™. En estudios clínicos, aproximadamente 20% a 56% de los pacientes con PKU responden al tratamiento con Kuvan™. No se puede predeterminar la respuesta al tratamiento 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.

Farm. VALERIA MAURQ
Química Técnica
M. N. 14.025

0374

MERCCK



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 diclorhidrato 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.

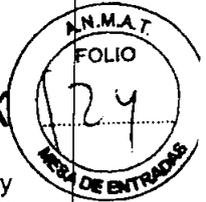
Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad

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

Fann. VALERIA MAURO
Co. Directora Técnica
M. N. 14.025

0374

MERCK



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™.

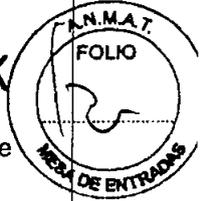
Se han llevado a cabo estudios de teratogenicidad con Sapropterina en ratas con dosis orales de hasta 400 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la dosis humana máxima recomendada de 20 mg/kg/día, con base en el área de superficie corporal) y en conejos con dosis orales de hasta 600 mg/kg/día (aproximadamente 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™ 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 cardíaco 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.



0374

MERCK



Trabajo de parto y parto: no se conocen los efectos de Kuvan™ sobre el trabajo de 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.

0374

MERCK



Los datos descritos a continuación reflejan la exposición de 74 pacientes con PKU a Kuvan™ con dosis de 10 a 20 mg/kg/día durante 6 a 10 semanas en 2 estudios 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

Fernanda WALTERIA MAJUCA
 CC Directora Técnica
 M. N. 14.028

0374

MERCK



PKU, algunos de los cuales presentaban trastornos neurológicos subyacentes o 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-glutamilttransferasa (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 conteniendo frasco con 30, 120 y 240 comprimidos dispersables.

Farm. VALERIA MANRO
Co-Directora Técnica
M.V. 14.025

0374 MERCK



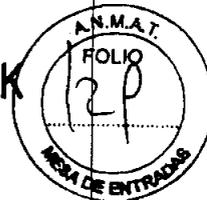
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
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°

Farm. ~~VALERIA MAURO~~
Co-Directora Técnica
M. N. 14.025

037 MERCK



Proyecto de Rótulo

KUVAN

SAPROPTERINA Diclorhidrato 100 mg

Comprimidos dispersables

Venta bajo receta

Industria Alemania

Composición

Cada comprimido dispersable contiene:

Sapropterina diclorhidrato (equiv. a 77 mg de Sapropterina)	100,00 mg
Ácido Ascórbico	5,00 mg
Crospovidona	13,50 mg
Hidrogeno fosfato de calcio, 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°

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 comprimidos dispersables.

Ferm. V. MAURIO
Co-Directora Técnica
M.N. 14.025

Jun-10

0374 MERCK



Proyecto de Rótulo

KUVAN

SAPROPTERINA Diclorhidrato 100 mg

Comprimidos dispersables

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Composición

Cada comprimido dispersable contiene:

Sapropterina diclorhidrato (equiv. a 77 mg de Sapropterina)	100,00 mg
Ácido Ascórbico	5,00 mg
Crospovidona	13,50 mg
Hidrogeno fosfato de calcio, 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°

Elaborado en: Lyne laboratorios, 10 Burke Drive, MA 02301, Estados Unidos de Nortamérica.

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.

Farm. VALERIA MAURO
Co-Directora Técnica
M. N. 14.025

Jun-10