



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

1177

BUENOS AIRES, 22 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018821-12-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada KUVAN / SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO 100 mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DISPERSABLES 100 mg, aprobada por Certificado N° 56.056.

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

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

Handwritten marks at the bottom left of the page.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

011-77

Que a fojas 143 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

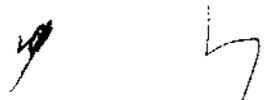
EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada KUVAN / SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO 100 mg, Forma farmacéutica y concentración: S COMPRIMIDOS DISPERSABLES 100 mg, aprobada por Certificado N° 56.056 y Disposición N° 0374/11, propiedad de la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 31 a 99.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0374/11 los prospectos autorizados por las fojas 31 a 53, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente





"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 11177

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.056 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018821-12-5

DISPOSICIÓN N°

js

11177

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





"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1177**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.056 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: KUVAN / SAPROPTERINA DIHIDROCLORURO 100 mg, Forma farmacéutica y concentración: **J** COMPRIMIDOS DISPERSABLES 100 mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7322/11.-	Prospectos de fs. 31 a 99, corresponde desglosar de fs. 31 a 53.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., Titular del Certificado de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Autorización N° 56.056 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días....., del mes de..... **22 FEB 2013**

Expediente N° 1-0047-0000-018821-12-5

DISPOSICIÓN N°

js

**177**

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



## PROYECTO DE PROSPECTO

### KUVAN SAPROPTERINA Dihidrocloruro 100 mg Comprimidos dispersables

Venta bajo receta

Industria Alemana

#### Composición

##### **Cada comprimido dispersable contiene:**

Sapropterina dihidrocloruro (equiv. a 77 mg de Sapropterina)	100,00 mg
Ácido Ascórbico	5,00 mg
Crospovidona	13,50 mg
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 el tratamiento de la hiperfenilalaninemia (HPA) en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 4 años de edad con feniltocenuria (PKU) que han mostrado responder a este tipo de tratamiento. (Ver sección Posología y forma de administración)

MERCK



17/7/7

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

### Propiedades farmacológicas

#### Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de Acción

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

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

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

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA GENERAL DE REGISTRO  
M.P. 14014





134  $\mu\text{mol/l}$  ( $p < 0.0001$ ). Tras 3 semanas, los sujetos de ambos grupos, sapropterina y placebo, mantuvieron sus dietas restrictivas en fenilalanina y la ingesta de fenilalanina se aumentó o redujo utilizando suplementos de fenilalanina estandarizados con el fin de mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina  $< 360 \mu\text{mol/l}$ . Se observó una diferencia significativa en la tolerancia a la ingesta de fenilalanina en el grupo tratado con sapropterina con respecto al que recibió placebo. La media  $\pm$  DE de aumento de la tolerancia a la ingesta de fenilalanina fue de  $17.5 \pm 13.3 \text{ mg/kg/día}$  en el grupo tratado con 20 mg/kg/día de hidrocóloro de sapropterina en comparación con  $3.3 \pm 5.3 \text{ mg/kg/día}$  en el grupo que recibió placebo ( $p = 0.0006$ ). En el grupo tratado con sapropterina, la media  $\pm$  DE de la tolerancia total a la ingesta de fenilalanina fue de  $38.4 \pm 21.6 \text{ mg/kg/día}$  durante el tratamiento con 20 mg/kg/día de hidrocóloro de sapropterina en comparación con  $15.7 \pm 7.2 \text{ mg/kg/día}$  antes del tratamiento.

### **Población pediátrica**

Kuvan no ha sido específicamente estudiado en niños menores de 4 años, aunque la bibliografía publicada indica que más de 600 niños entre 0 y 4 años con PKU, han sido expuestos al tratamiento con una preparación de BH4 no registrada, incluyendo al menos 35 que fueron tratados durante dos meses o más. La dosis diaria máxima utilizada fue de 20 mg/kg peso corporal.

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

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

La sapropterina se absorbe después de la administración oral del comprimido disuelto y la concentración máxima en sangre ( $C_{\text{max}}$ ) se alcanza al cabo de 3 o 4 horas de la administración en ayunas. Los alimentos afectan a la velocidad y la magnitud de absorción de sapropterina. La absorción de sapropterina es mayor tras la ingestión de

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA OPERADA  
M.P. 14318 / IN. 12.048



una comida rica en grasas y caloría, en comparación con la absorción en ayunas, lo que resulta como media en una concentración plasmática máxima alcanzada 4 o 5 horas después de la administración entre un 40 y un 85% mayor.

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

#### Distribución

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

#### Biotransformación

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

#### Eliminación

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

#### Datos preclínicos de seguridad

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

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

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

No se observó actividad oncogénica en un estudio sobre carcinogénesis oral en ratones con dosis de hasta 250 mg/kg/día (entre 12.5 y 50 veces el rango de dosis terapéutica en humanos).

Se ha observado émesis tanto en los estudios de seguridad farmacológica como en los estudios de toxicidad con dosis repeditas. 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 fenilcetinuria y en la deficiencia de BH4. Kuvan debe administrarse en forma de dosis única diaria con una comida, a la misma hora cada día y preferiblemente por la mañana.



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

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

### **Posología**

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

### PKU

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

### Deficiencia de BH4

La dosis inicial de Kuvan en pacientes adultos y pediátricos que padecen deficiencia de BH4 es de 2 a 5 mg/kg de peso una vez al día. La dosis se puede ajustar hasta alcanzar 20 mg/kg/día. Puede ser necesario dividir la dosis total diaria en dos o tres tomas distribuidas a lo largo del día para optimizar el efecto terapéutico.

### Determinación de la respuesta

Es muy importante iniciar el tratamiento con Kuvan tan pronto como sea posible para evitar la aparición de manifestaciones clínicas irreversibles de alteraciones neurológicas en pacientes pediátricos así como de déficits cognitivos y alteraciones



psiquiátricas en adultos debidas a niveles elevados sostenidos de fenilalanina plasmática.

La respuesta del tratamiento viene determinada por una reducción de la fenilalanina plasmática tras el tratamiento con Kuvan. Los niveles de fenilalanina en sangre se deben medir antes de iniciar el tratamiento y tras una semana de tratamiento con la dosis inicial recomendada de Kuvan. Si se observa una reducción en la fenilalanina plasmática no 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 se logra este nivel de respuesta en el mes de prueba, pueden considerarse como no respondedores al tratamiento y no deben ser tratados con Kuvan.

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

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

#### Forma de administración

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



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

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

Para dosis menores de 100 mg, se debe disolver un comprimido en 100 ml de agua y se administrará y se administrará la cantidad de solución correspondiente a la dosis prescrita. Para asegurar la administración del volumen de solución apropiado, debe utilizarse un aparato medidor con la graduación adecuada.

#### Adultos

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

#### Población pediátrica

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

#### Ajustes de dosis

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

Se deben medir los niveles plasmáticos de fenilalanina y tirosina, en especial en niños, de una a dos semanas después de cada ajuste de 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 prescripto y de la dieta por parte del paciente antes de considerar la posibilidad de un ajuste de dosis de Kuvan.

La interrupción del tratamiento con Kuvan sólo debe efectuarse 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 del rango terapéutico deseado.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

### **Advertencias y precauciones generales de empleo**

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).

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.

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



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

Se recomienda precaución al usar sapropterina en pacientes con predisposición a convulsiones. En estos pacientes se han notificado reacciones adversas de convulsiones y exacerbación de las mismas.

Sapropterina se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben simultáneamente levodopa, puesto que el tratamiento combinado puede causar un aumento de la excitabilidad y la irritabilidad.

### **Interacciones medicamentosas**

No se han realizado estudios de interacción.

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

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

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

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TECNICA CUADERADA  
C.P. 14510 - M.N. 12.098



1177

## Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre exposición a Kuvan durante el embarazo. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del embarazo, desarrollo embrio/fetal o desarrollo postnatal.

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 el embarazo puede ser nocivo para la madre y para el feto. En este grupo de pacientes, el tratamiento de primera línea es la restricción de la ingesta de la dieta, supervisada por el médico antes y durante todo el embarazo.

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

### Lactancia

Se desconoce si la saproterina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Kuvan no se deb utilizar durante la lactancia.

### Poblaciones especiales

Kuvan no se ha estudiado específicamente en pacientes pediátricos menores de 4 años. (Ver sección Propiedades farmacodinámicas)

No se han 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.



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

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**Reacciones adversas**

Aproximadamente el 35% de los 579 pacientes tratados con dihidrocloruro de sopropterina (5 a 20 mg/kg/día) en los ensayos clínicos con Kuvan experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son cefalea y rinorrea.

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

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) y Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). Las frecuencias se reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinorrea	Dolor faringolaríngeo Congestión nasal Tos
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Vómitos Dolor abdominal
Trastornos del		Hipofenilalaninemia

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA  
M.P. 14376 - M.N. 12.048



metabolismo y de la nutrición		
-------------------------------	--	--

1177

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.

Tras su introducción en el mercado se han observado pocos casos de reacciones de hipersensibilidad (incluidas reacciones alérgicas graves) y erupciones.

Sobredosificación

Se han notificado cefalea y mareos tras la administración de dihidrocloruro de sopropterina por encima de la dosis máxima recomendada de 20 mg/kg/día.

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático.

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

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

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

Condiciones de conservación

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

Presentación

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

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA GENERAL APODERADA  
M.P. 14270 M.N. 12.048



**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.056

Elaborado en: Excella GmbH Feucht, Alemania\*

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

Importado y distribuido por Merck Química Argentina SAIC - Tronador 4890, Buenos

Aires - Representante de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

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

Director técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

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

Fecha última revisión: Septiembre-2012

Texto aprobado según Disp. N°.....

---

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**

**Kuvan 100 mg**  
**comprimidos solubles**  
Dihidrocloruro de  
sapropterina

**Lea todo el prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto. Puede tener que leerlo nuevamente.

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA AUTORIZADA  
M.P. 11310 / M.N. 12.045

MERCK



11/17/17

- 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 considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Kuvan y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Kuvan
3. Cómo tomar Kuvan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kuvan
6. Información adicional

**1. QUÉ ES KUVAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Kuvan es una copia sintética de una sustancia propia del cuerpo llamada tetrabiopterina (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), debida a niveles anormalmente elevados de fenilalanina en sangre, que pueden ser nocivos. Kuvan reduce estos niveles en algunos pacientes que responden a BH4 y puede ayudar a aumentar la cantidad de fenilalanina que puede incluirse en la dieta.

Kuvan también se usa para el tratamiento de una enfermedad hereditaria denominada deficiencia de BH4, en 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 con 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

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA PODERADA  
M.P. 14.110 JUN. 12.048



la dieta.

1177

## 2. ANTES DE TOMAR KUVAN

### No tome Kuvan

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

### Tenga especial cuidado con Kuvan

Debe consultar a su médico:

- si el niño que debe tratarse con Kuvan es menor de 4 años
- 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 toma algún medicamento de los mencionados más abajo en "Uso de otros medicamentos".

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

Debe continuar el tratamiento dietético según las recomendaciones de su médico.  
No cambie de dieta sin comunicárselo a su médico.

### Uso de otros medicamentos

Consulte a su médico si está tomando:

- levodopa (para tratar la enfermedad de Parkinson)
- inhibidores de la dihidrofolato reductasa (por ejemplo metotrexato, trimetoprim)
- agentes que provocan la vasodilatación, incluso los de administración tópica, que afectan al metabolismo o la acción del óxido nítrico (NO) incluyendo los

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA DE CALIDAD  
M.P. 14318  
A.L. 14.13



dadores clásicos de NO (p. ej. Gliceril trinitrato (GTN), isosorbida dinitrato (ISDN), nitroprusido sódico (SNP), molsidomina), los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) y el minoxidilo.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

### **Administración de Kuvan con los alimentos y bebidas**

Kuvan debe ingerirse con alimentos, a la misma hora cada día, preferiblemente por la mañana.

### **Embarazo y lactancia**

No hay datos disponibles de Kuvan en embarazos humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del embarazo, desarrollo embrio/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Si no se controlan estrictamente los niveles de fenilalanina de la madre antes y durante el embarazo puede ser dañino para la madre y el feto. En caso de embarazo, su médico le indicará como debe controlar los niveles de fenilalanina de forma adecuada. En este grupo de pacientes, el tratamiento de primera línea es la restricción de la ingesta de fenilalanina con la 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 de fenilalanina en sangre.

Asegúrese de informar a su médico si está embarazada o en periodo de lactancia, si cree que puede estar embarazada o si planifica quedar embarazada o iniciar el periodo de lactancia. 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 han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

### 3. CÓMO TOMAR KUVAN

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

#### Dosificación

##### PKU

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

##### Deficiencia de BH4

La dosis inicial habitual de Kuvan en adultos y niños con deficiencia de BH4 es de 2 a 5 mg por kg de peso corporal. Tome los comprimidos solubles una vez al día, con una comida para aumentar la absorción, y a la misma hora cada día, preferentemente por la mañana. Su médico puede ajustar la dosis hasta 20 mg diarios por kg de peso, según su estado. Puede ser necesario dividir la dosis diaria en 2 ó 3 tomas, distribuidas a lo largo del día, para optimizar el efecto terapéutico.

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

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

### Forma de administración

#### Uso en adultos

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

#### Uso en niños

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

Para dosis inferiores a 100 mg, se debe disolver un comprimido en 100 ml de agua. Su médico le dirá que debe administrar únicamente parte del volumen de la solución correspondiente a la dosis apropiada. Para ello debe utilizarse un dispositivo medidor con la graduación adecuada.

Pueden necesitarse algunos minutos para que los comprimidos se disuelvan. Para que los comprimidos se disuelvan antes pueden romperse. Pueden observarse pequeñas partículas en la solución que no afectarán la eficacia del medicamento. La solución deberá beberse con una comida, a la misma hora cada día, preferentemente por la mañana, en los 15 ó 20 minutos siguientes a su preparación.

Asegúrese de no ingerir la cápsula con desecante incluida en el frasco.



12/11/17 7

#### **Si toma más Kuvan del que debiera**

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.

#### **Si olvidó tomar Kuvan**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **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.

Las frecuencias de los efectos colaterales se definen como:

- Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- frecuentes: pueden afectar de 1 a 10 personas en cada 100 personas
- no frecuentes: pueden afectar de 1 to 10 personas en cada 1.000 personas
- raros: pueden afectar de 1 to 10 personas en cada 10.000 personas
- muy raros: pueden afectar a menos de 1 persona en cada 10.000 personas
- desconocido: no se puede estimar la frecuencia a partir de la información disponible.

**Efectos adversos muy frecuentes:** Dolor de cabeza y goteo nasal.



**Efectos adversos frecuentes:** Dolor de garganta, congestión o taponamiento nasales, diarrea, vómitos, dolor de estómago y niveles demasiado bajos de fenilalanina en análisis de sangre.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observa algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE KUVAN

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

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

Conservar por debajo de 25 °C.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

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

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Kuvan

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

177

MERCK



**Aspecto del producto y contenido del envase**

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

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

Es posible que solamente se comercialicen ciertos tamaños de envases.

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.P. 14/10 M.N. 12.048