

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALKuvan comprimidos 100 mg~~Dihidrocloruro~~ Diclorhidrato de sapropterina

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDPTO. REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
25 AGO 2011	
N° Ref.	RF226053/10
N° Registro.	F-18784/11
Firma Profesional.	

1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

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.

2. DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN:**2.1 Dosificación**

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 que no responden, 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.

2.2 Administración

Kuvan (~~dihidrocloruro~~ diclorhidrato de sapropterina) Comprimidos (tabletas) debe ser administrado por vía oral con los alimentos para incrementar la absorción, de preferencia a la misma hora cada día. Los comprimidos (tabletas) de Kuvan deben disolverse en 120-240 ml de agua o jugo de manzana y tomarse dentro de 15 minutos de la disolución. Los comprimidos (tabletas) pueden tardar algunos minutos en disolverse. Para hacer que se disuelvan más rápido, revuelva o aplástelos. Los comprimidos (tabletas) 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 (tableta), pueden agregar más agua o jugo de manzana para

RF226053

Reg. ISP N° F-18784/11

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.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Comprimidos (tabletas)

Cada comprimido (tableta) contiene:

~~Dihidrocloruro~~ **diclorhidrato** de sapropterina..... 100 mg
(Equivalente a 76.8 mg de sapropterina base)

Excipientes cpb 1 comprimido (tableta)

4. CONTRAINDICACIONES:

Ninguna

5 PRECAUCIONES GENERALES:

5.1 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. 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.

5.2 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 *Dosificación y administración*].

5.3 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.

5.4 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.

5.5 Monitoree las reacciones alérgicas

Los pacientes con alguna alergia grave conocida a alguno de los componentes de Kuvan no deberán tomar Kuvan. 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).

5.6 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).

5.7 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 ~~dihidrocloreuro~~ **dihidrocloreuro 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.

5.8 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.

6. REACIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

6.1 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.

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.

6.2 Experiencia en seguridad de estudios clínicos para indicaciones diferentes a PKU

Aproximadamente 800 voluntarios sanos y pacientes con trastornos diferentes a 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.

6.3 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.

7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

No se llevaron a cabo estudios de interacciones medicamentosas.

8. Uso en población específica

8.1 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 [ver Información de Consejería del Paciente (17.5)].

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF226053

Reg. ISP N° F-18784/11

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 anomalías 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.

8.2 Trabajo de parto y parto

No se conocen los efectos de Kuvan sobre el trabajo de parto y el parto en las mujeres embarazadas.

8.3 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.

8.4 Uso pediátrico

Se han hecho estudios clínicos estudiando el tratamiento con Kuvan en pacientes pediátricos fenilcetonúricos entre los 4 y 16 años [ver *Estudios clínicos (14.1)*]. 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 ~~PHE~~ **Phe** adecuados [ver *Información de consejería del Paciente (17.2)*].

8.5 Uso geriátrico

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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.

8.6 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.

9 - 10. SOBREDOSIFICACIÓN

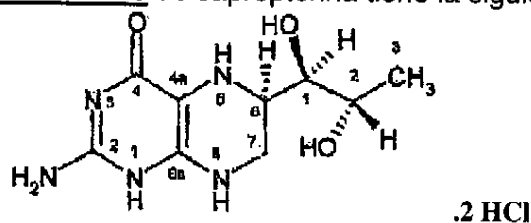
En la única sobredosis registrada con Kuvan, un paciente que participaba en un estudio de 26 semanas recibió una dosis única de 4,500 mg (36 mg/kg) en vez de 2,600 mg (20 mg/kg) en la semana 16. El paciente registró cefalea leve y mareo leve inmediatamente después de tomar la dosis; ambos síntomas se 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.

11. DESCRIPCIÓN

El ~~dihidrocloruro~~ **dihidrocloruro diclorhidrato** de sapropterina, el principio farmacéutico activo de los comprimidos (tabletas) de Kuvan, es un preparado sintético de sal de ~~dihidrocloruro~~ **dihidrocloruro diclorhidrato** de la tetrahydrobiopterina (BH4) presente en la naturaleza. El ~~dihidrocloruro~~ **dihidrocloruro diclorhidrato** de sapropterina es un polvo cristalino o con cristales blancuzcos a amarillo pálido.

El nombre clínico del ~~dihidrocloruro~~ **dihidrocloruro diclorhidrato** de sapropterina es (6R) 2 amino 6 [(1R, 2S) 1,2 dihidroxipropil] 5,6,7,8 tetrahydro 4(1H) pteridinona ~~dihidrocloruro~~ **dihidrocloruro diclorhidrato** y la fórmula molecular es C₉H₁₅N₅O₃. 2HCl con un peso molecular de 314.17.

El ~~dihidrocloruro~~ **dihidrocloruro diclorhidrato** de sapropterina tiene la siguiente fórmula estructural:



Cada comprimido (tableta) de Kuvan contiene 100 mg de ~~dihidrocloruro~~ **dihidrocloruro diclorhidrato** de sapropterina (equivalente a 76.8 mg de sapropterina base). Los comprimidos (tabletas) son redondos, blancuzcos a amarillo pálido, moteados y llevan grabado el número "177". Cada comprimido (tableta) contiene los siguientes ingredientes inactivos; ácidos ascórbico (USP), crospovidona (NF), fosfato dibásico cálcico (USP), D-manitol (USP), riboflavina (USP), y estearil fumarato de sodio (NF).

12. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:

RF226053

Reg. ISP N° F-18784/11

12.1 Mecanismo de acción

Kuvan es una forma sintética de 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.

12.2 Farmacodinámica

En pacientes con PKU que responden al tratamiento con BH4, la concentración sanguínea de Phe disminuye dentro de un lapso de 24 horas después de la administración única de ~~dihidrocloruro~~ **diclohidrato** 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~~ **12** pacientes con concentraciones sanguíneas de Phe que variaban de 516 a 986 $\mu\text{mol/l}$ (media $747 \pm 153 \mu\text{mol/l}$) 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.

12.3 Farmacocinética

Los estudios con voluntarios sanos han mostrado una absorción comparable del ~~dihidrocloruro~~ **diclohidrato** de sapropterina cuando los comprimidos (tabletas) se disuelven en agua o jugo de naranja y se toman en ayunas. La administración de comprimidos (tabletas) disueltos después de una comida alta en grasas y calorías produjo incrementos medios en Cmax del 84% y un AUC del 87% (disueltos en agua). Sin embargo, se observó una amplia variabilidad en los valores de sujetos individuales para la Cmax y AUC en los diferentes modos de administración y condiciones de alimentación. En los estudios clínicos de Kuvan, se administró el fármaco en la mañana como comprimido (tableta) disuelto sin importar los alimentos. La vida media de eliminación promedio en pacientes con PKU fue de aproximadamente 6.7 horas (intervalo de 3.9 a 17 horas), comparable con los valores observados en sujetos sanos (intervalo de 3.0 a 5.3 horas).

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

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

13.1 CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS 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 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.

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Estudios clínicos en PKU

La eficacia y seguridad de Kuvan fueron evaluadas en 4 estudios clínicos en pacientes con PKU.

El estudio 1 fue un ensayo clínico multicéntrico, abierto, no controlado de 489 pacientes con PKU, con edades entre 8 y 48 años (media 22 años), que tenían niveles basales de Phe en sangre ≥ 450 µmol/L y que no estaban recibiendo dietas de eliminación de Phe. Todos los pacientes recibieron tratamiento con Kuvan 10 mg/kilo/día durante 8 días. Para los fines de este estudio, se definió la respuesta al tratamiento como una disminución $\geq 30\%$ en la Phe sanguínea basal. Al día 8, se identificaron 96 pacientes (20%) como respondedores.

El estudio 2 fue un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 88 pacientes con PKU que respondieron a Kuvan en el estudio 1. Después de un período de lavado del estudio 1, se distribuyeron aleatoriamente a los pacientes por igual para recibir ya sea Kuvan 10 mg/kilo/día (N=41) o placebo (N= 47) durante 6 semanas. Se evaluó la eficacia usando la modificación media de los niveles de Phe en sangre con respecto al nivel basal a las 6 semanas en el grupo tratado con Kuvan comparado con la variación media en el grupo placebo.



RF226053**Reg. ISP N° F-18784/11**

Los resultados mostraron que a nivel basal, la media (\pm DE) de los niveles sanguíneos de Phe fue 843 (\pm 300) μ mol/L en el grupo tratado con Kuvan y 888 (\pm 323) μ mol/L en el grupo placebo. A la semana 6, el grupo tratado con Kuvan tenía una media (\pm DE) del nivel sanguíneo de Phe de 607 (\pm 377) μ mol/L, y el grupo placebo tenía una media del nivel sanguíneo de Phe de 891 (\pm 348) μ mol/L. En la semana 6, los grupos tratados con Kuvan y placebo tenían modificaciones medias de los niveles de los niveles sanguíneos de Phe de -239 y 6 μ mol/L, respectivamente (cambios medios porcentuales de -29% (\pm 32) y 3% (\pm 33), respectivamente). La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (Tabla 2).

Comprimidos de Kuvan™ (~~dihidrocloruro~~ dihidrocloruro diclorhidrato de sapropterina)

Tabla 2: Resultados de Phe en sangre en el estudio 2

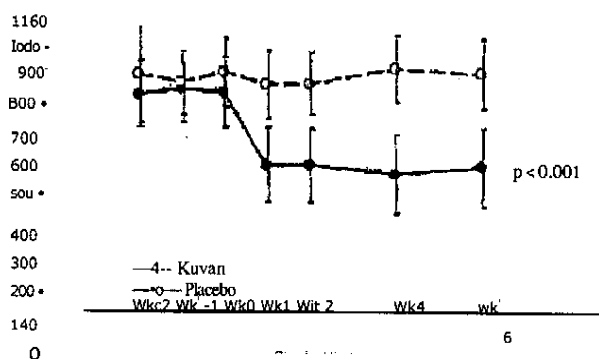
	Sapropterina (N=41)	Placebo (P1=47)
Nivel basal de Phe en sangre¹(μmol/L)		
Media (\pm DE)	843(\pm 300)	888 (\pm 323)
Percentiles (25, 75)	620, 990	618, 114
Nivel de Phe en sangre en la semana 6 (μmol/L,)		
Media (\pm DE)	607 (\pm 377)	891 (\pm 348)
Percentiles (25; 75)	307, 812	619, 1143
Modificación media de Phe en sangre a partir del nivel basal hasta la semana 6 (μmol/L,)		
Media ajustada (\pm DE) ²	-239 (\pm 38)	6 (\pm 36)
Percentiles (25; 75)	-397, -92	-96, 93
Modificación media porcentual de Phe en sangre a partir del nivel basal hasta la semana 6		
Media (\pm DE)	-29 (\pm 32)	3 (\pm 33)
Percentiles (25; 75)	-61, -11	-13, 12

¹ La media de los niveles basales (BL) que se muestran en esta tabla representan la media de 3 niveles previos al tratamiento (sem 2, sem 1 y sem 0). El tratamiento con Kuvan o placebo comenzó en la sem 0.

² Valor_p < 0.001, la media ajustada y el error estándar de un modelo ANCOVA con modificación del nivel de Phe en sangre con respecto al nivel basal en la semana 6 como variable de respuesta, y tanto el grupo de tratamiento como el nivel de Phe en sangre basal como covariantes.

Se observó cambio de Phe en sangre en el grupo tratado con Kuvan en la semana 1 y se mantuvo hasta la semana 6 (Figura 1).

Figura 1: Nivel medio de fenilalanina (Phe) en sangre con el tiempo



El estudio 3 fue un estudio multicéntrico, de extensión, abierto, en el que se incluyeron 80 pacientes que respondieron al tratamiento con Kuvan en el estudio 1 y que completaron el estudio 2 fueron sometidos a 6 semanas de titulación de dosis forzada con 3 dosis diferentes de Kuvan. Los tratamientos consistieron en 3 ciclos consecutivos de 2 semanas de Kuvan a las dosis de 5, luego 20, y luego 10 mg/kilo/día. El nivel de Phe en sangre fue controlado después de las 2 semanas de tratamiento en cada nivel de dosis. A nivel basal, la Phe media en sangre (\pm DE) fue 844 (\pm 398) μ mol/L. Al final del tratamiento con 5, 10, y 20 mg/kilo/día, los niveles medios (\pm DE) de Phe en sangre fueron 744(\pm 384) μ mol/L, 640 (\pm 382) μ mol/L, y 581 (\pm 399) μ mol/L, respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3: Resultados de Phe en sangre de la titulación de dosis forzada del estudio 3

Nivel de dosis de Kuvan (mg/kilo/día)	Número de pacientes	Media (\pm DE) de nivel en sangre (μ mol/L)	Medios de los cambios (\pm DE) en el nivel de Phe en sangre a partir de semana 0 (μ mol/L)
Basal (Sin tratamiento)	80	844 (\pm 398)	-
5	80	744 (\pm 384)	-100 (\pm 295)
10	80	640 (\pm 382)	-204 (\pm 303)
20	80	581 (\pm 399)	-263 (\pm 318)

El estudio 4 fue un estudio multicéntrico con 90 niños con fenilcetonuria (PKU), entre los 4 y 12 años de edad, que estaban recibiendo dietas con restricción de Phe y cuyos niveles sanguíneos de Phe eran \leq 480 μ mol/L en el momento del tamizaje. Todos los pacientes fueron tratados con Kuvan 20 mg/kilo/día durante 8 días en régimen abierto. Se definió como respuesta al Kuvan como una disminución \geq 30% de los niveles de Phe en sangre a partir del nivel basal en el día 8. Al día 8, 50 pacientes (56%) tuvieron una disminución \geq 30% en los niveles sanguíneos de Phe.

RF226053

Reg. ISP N° F-18784/11

15. PRESENTACIÓN:

Kuvan (~~dihidrocloruro~~ **dclorhidrato** de sapropterina) Comprimidos (tabletas) se suministra en frascos de polietileno de alta densidad, sellados con película de aluminio y cerrados con tapas a prueba de niños.

Cada frasco contiene: 30, 120 o 240 comprimidos (tabletas) con un cartucho desecante de gel de sílice y un cilindro de poliéster de grado farmacéutico

No todas las presentaciones se comercializan en los países indicados como importadores.

16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:

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

No se deje al alcance de los niños

Manténgase en su frasco original con la tapa cerrada firmemente

Su venta requiere receta médica

Fabricado / Hecho en Alemania por:

Excella GmbH Nürnberger Str. 12, 90537 Feucht, Alemania

Acondicionado en Uruguay por:

Ares Trading Uruguay S.A. (ATUSA), Ruta 8, Km. 17500. Zona América, local 318 – Montevideo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Importa y distribuye:

Argentina Merck Química Argentina S.A.I.C., Tronador 4890 Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Cert No: Div. Satisfacción al Cliente: 0-800- 777777-8	Perú Merck Peruana S.A., Av. Los Frutales 220, 3er. piso. Lima 03. Q.F. Regente: Rosario Sánchez ?
Colombia	Uruguay

Merck, S.A., Carrera 65 N° 10-95 Bogotá, D.C.	Tergen S.A., C. Durango 383/301 , D.T.: A. Moroni. (Ana : Por favor confirmar en Uruguay si es obligatoria esta información
Chile Folleto información al paciente Merck S.A., Francisco de Paula Taforó 1981, Santiago. ☎ +56 2 3400225 (Centro Atención Pacientes) ® = Marca Registrada ?	México Merck, S.A. de C.V. Calle 5, No. 7. Fraccionamiento Industrial Alce Blanco. Naucalpan de Juárez, Estado de México, C.P. 53370
Ecuador: Merck C.A. Av. Amazonas N°4545 y Pereira, Quito.	Venezuela Merck S.A., Caracas - Venezuela. Far. Pat.: Dra. Glenys Castro.



Ref: EUA/FDA (12-2007)

Código Material : XXXXXXXXXXXX

