



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

DISPOSICIÓN N° **7823**

BUENOS AIRES, 19 DIC 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022821-12-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GENZYME DE ARGENTINA S.A., 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.

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 N° 150/92.

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

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



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

DISPOSICIÓN N° 7823

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 el Instituto Nacional 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.

Que por el expediente N° 1-47-7425-13-1 la firma Genzyme de Argentina S.A. presentó el Plan de Gestión de Riesgo, encontrándose aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que la Dirección General 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.



DISPOSICIÓN N° 7823

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 KYNAMRO y nombre/s genérico/s MIPOMERSEN, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por GENZYME DE ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º.- Autorízase 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



DISPOSICIÓN N° 7823

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

leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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.- Establécese que la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A. deberá dar cumplimiento al Plan de Gestión de Riesgos presentado por expediente N° 1-47-7425-13-1, aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 7º.- Hácese saber a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A. que en caso de incumplimiento de lo dispuesto precedentemente en el artículo 6º, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 8º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º.- Regístrese. Inscribase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado,



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

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 N°:1-0047-0000-022821-12-9

DISPOSICIÓN N°: **7823**

M
J


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº

7823

Nombre comercial: KYNAMRO

Nombre/s genérico/s: MIPOMERSEN

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: GENZYME
BIOSURGERY.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 1125 PLEASANT, VIEW
TERRACE; RIDGEFIELD, NUEVA JERSEY; ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FONDO DE LA LEGUA
149/61/65, BOULOGNE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: KYNAMRO 200 mg.

Clasificación ATC: C01AX11.

Indicación/es autorizada/s: Indicado como tratamiento adjunto de
medicamentos hipolipemiantes y dietas para para disminuir el colesterol
lipoproteína de baja densidad (C-LDL), la apolipoproteína B (apo B), el
colesterol total (CT) y la lipoproteína colesterol que no es de alta densidad (no

7823



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

HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HF-Ho).
Limitaciones de Uso: La seguridad y eficacia de KYNAMRO no han sido establecidas en pacientes con hipercolesterolemia que no presentan HFHo. El efecto de KYNAMRO sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular no ha sido determinado. La seguridad y eficacia de KYNAMRO como tratamiento adjunto de la aféresis de LDL no han sido establecidas; por lo tanto el uso de KYNAMRO como tratamiento adjunto de la aféresis no está recomendado.

Concentración/es: 200 mg de MIPOMERSEN SODICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: MIPOMERSEN SODICO 200 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO/ ACIDO CLORHIDRICO C.S.P AJUSTAR
pH=7,5- 8,5 PH, AGUA PARA INYECTABLES 1 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: SC.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA.

Presentación: 1 y 4 JERINGAS PRELLENADAS.

Contenido por unidad de venta: 1 y 4 JERINGAS PRELLENADAS.

Período de vida Útil: 18 meses

Forma de conservación: PROTEGIDO DE LA LUZ Y LEJOS DE FUENTES DE CALOR; desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS



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

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS

País de consumo de la especialidad medicinal integrante del Anexo I del
Decreto N° 150/92: ESTADOS UNIDOS

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: GENZYME BIOSURGERY.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 1125 PLEASANT, VIEW
TERRACE; RIDGEFIELD, NUEVA JERSEY; ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FONDO DE LA LEGUA
149/61/65, BOULOGNE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

7823

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
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 inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: ~~7823~~


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-022821-12-9

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° ~~7823~~, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3. por GENZYME DE ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: KYNAMRO

Nombre/s genérico/s: MIPOMERSEN

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: GENZYME BIOSURGERY.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 1125 PLEASANT, VIEW TERRACE; RIDGEFIELD, NUEVA JERSEY; ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FONDO DE LA LEGUA 149/61/65, BOULOGNE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

↖ H



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

Nombre Comercial: KYNAMRO 200 mg.

Clasificación ATC: C01AX11.

Indicación/es autorizada/s: Indicado como tratamiento adjunto de medicamentos hipolipemiantes y dietas para para disminuir el colesterol lipoproteína de baja densidad (C-LDL), la apolipoproteína B (apo B), el colesterol total (CT) y la lipoproteína colesterol que no es de alta densidad (no HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HF-Ho).

Limitaciones de Uso: La seguridad y eficacia de KYNAMRO no han sido establecidas en pacientes con hipercolesterolemia que no presentan HFHo. El efecto de KYNAMRO sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular no ha sido determinado. La seguridad y eficacia de KYNAMRO como tratamiento adjunto de la aféresis de LDL no han sido establecidas; por lo tanto el uso de KYNAMRO como tratamiento adjunto de la aféresis no está recomendado.

Concentración/es: 200 mg de MIPOMERSEN SODICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: MIPOMERSEN SODICO 200 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO/ ACIDO CLORHIDRICO C.S.P AJUSTAR pH=7,5- 8,5 PH, AGUA PARA INYECTABLES 1 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: SC.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA.

Presentación: 1 y 4 JERINGAS PRELLENADAS.

M #



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

Contenido por unidad de venta: 1 y 4 JERINGAS PRELLENADAS.

Período de vida Útil: 18 meses

Forma de conservación: PROTEGIDO DE LA LUZ Y LEJOS DE FUENTES DE CALOR; desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS

País de consumo de la especialidad medicinal integrante del Anexo I del Decreto N° 150/92: ESTADOS UNIDOS

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: GENZYME BIOSURGERY.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 1125 PLEASANT, VIEW TERRACE; RIDGEFIELD, NUEVA JERSEY; ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FONDO DE LA LEGUA 149/61/65, BOULOGNE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a GENZYME DE ARGENTINA S.A. el Certificado N° **57334**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 19 DIC 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **7823**


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

7823



Proyecto de etiqueta

KYNAMRO 200 mg
MIPOMERSEN SÓDICO
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Solución inyectable
Vía de administración: Subcutáneo

Consérvese entre 2-8°C

GENZYME
a sanofi company

Lote:
Vto:

Lic. Fernando Crespo Alvares
DNI N° 23 980.934
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Farm. Darío Lotzen
M.P. 12.613
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

7823



Proyecto de etiqueta de blister

KYNAMRO 200 mg
MIPOMERSEN SÓDICO
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Solución inyectable
Vía de administración: Subcutánea

Contiene una jeringa prellenada con 200 mg de mipomersen sódico en 1 ml de solución.
Desechar el producto no utilizado.

Consérvese entre 2-8°C, Kynamro puede almacenarse a un temperatura de hasta 30°C,
lejos de fuentes de calor, durante un máximo de 14 días.

Consulte el prospecto para información sobre posología y administración

Elaborado por Genzyme Biosurgery, Estados Unidos
Industria estadounidense

GENZYME
a sanofi company

Lote:
Vto:


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22.980.924
Apooderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Luzzon
M.F. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

7823



Proyecto de estuche (4 jeringas)

KYNAMRO 200 mg
MIPOMERSEN
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Solución inyectable

Vía de administración: subcutánea

Posología, advertencias y contraindicaciones: ver prospecto interno
Manténgase fuera del alcance de los niños

Venta bajo receta archivada

Consérvese entre 2-8°C

Caja conteniendo cuatro jeringas prellenadas

Cada mililitro contiene:

Mipomersen.....200 mg (equivalente a 200 mg de mipomersen sódico)
Acido clorhídrico / hidróxido de sodio c.s.p. pH de 7,5 a 8,5
Agua para inyectables c.s.p. 1 ml

Producto de uso único, cualquier resto sobrante luego de la inyección debe ser desechado.

Mantener las jeringas dentro del estuche externo para protegerlo de la luz.

Fabricado por:

Genzyme Ridgefield
1125 Pleasant View Terrace
Ridgefield, New Jersey, EE.UU.
Industria Estadounidense

Importado y distribuido en Argentina:

Genzyme de Argentina S.A.,
Fondo de La Legua 161,
(B1609JEB) Buenos Aires, Argentina
D.T.: Farm. Darío Letzen

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° XXXX

Lote:

Vto:

GENZYME

Fernando Crespo Alvarez
DNT N° 22 990.924
ApoDERADO Legal
Genzyme de Arg SA

Farm Darío Letzen
M.P. 12 615
Director Técnico
Genzyme de Arg SA

7823



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Genzyme
a sanofi company

KYNAMRO® (MIPOMERSEN SÓDICO) INYECCIÓN SUBCUTÁNEA

Kynamro (Mipomersen) 200 mg solución para inyección en jeringa prellenada
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Lea esta información cuidadosamente antes de comenzar a usar KYNAMRO y con cada nueva prescripción. CONSULTE A SU MÉDICO. Esta información no reemplaza la conversación con su médico respecto de su condición médica y su tratamiento.

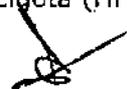
¿Cuál es la Información más importante que debo conocer sobre KYNAMRO?

KYNAMRO puede causar efectos adversos serios, incluyendo problemas hepáticos tales como aumento de las enzimas hepáticas o de la grasa hepática en el hígado.

- Su médico debe realizarle pruebas en sangre para controlar su hígado antes de comenzar KYNAMRO.
- Dígame a su médico si tuvo problemas de hígado, incluido problemas de hígado tomando otros medicamentos.
- Comuníquese a su médico inmediatamente si Ud. presenta cualquiera de estos síntomas de problemas hepáticos mientras recibe KYNAMRO:
 - Náusea
 - Vómitos
 - Fiebre
 - Pérdida del apetito
 - Se encuentra más cansado que lo usual
 - Sus ojos o piel se tornan amarillentos
 - Orina oscura
 - Picazón
 - Dolor de estómago
- La ingesta de alcohol puede aumentar la probabilidad de tener problemas de hígado o empeorar los ya existentes. Ud. no debe consumir más de una copa de bebida alcohólica por día mientras se encuentre en tratamiento con KYNAMRO.

¿Qué es Kynamro?

KYNAMRO es un medicamento de venta bajo receta usado, junto con dieta y otros tratamientos reductores de lípidos, en personas con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) para reducir:


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- Colesterol LDL (malo)
- Colesterol total
- Una proteína que transporta el colesterol "malo" en la sangre (apolipoproteína B)
- Lipoproteína Colesterol no de alta densidad (no-HDL-C)

No se conoce si KYNAMRO puede disminuir los problemas que provienen del colesterol alto, tales como ataque cardíaco, accidente cerebrovascular, muerte u otras causas de muerte.

No se conoce si KYNAMRO es seguro en pacientes con colesterol alto pero que no presentan HFHo.

No se conoce si KYNAMRO es seguro y eficaz como tratamiento adicional a la aféresis de LDL.

No se conoce si KYNAMRO es seguro y eficaz en personas con problemas renales y hepáticos, incluidos aquellos en diálisis renal.

No se conoce si KYNAMRO es seguro y eficaz cuando es utilizado en menores de 18 años de edad.

¿Quién NO DEBE utilizar KYNAMRO?

No se administre KYNAMRO si Ud.:

- Tiene problemas hepáticos leves o moderados o enfermedad hepática activa, incluyendo resultados anormales de pruebas hepáticas.
- Es alérgico a mipomersen o cualquiera de los excipientes en KYNAMRO (ver lista de ingredientes en el en la sección ¿Cuáles son los componentes de KYNAMRO?).

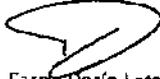
¿Qué debo decirle a mi médico antes de comenzar KYNAMRO?

Antes de comenzar con KYNAMRO dígame a su médico si Ud.:

- Tiene problemas hepáticos
- Tiene problemas renales
- Está embarazada o planea quedar embarazada. KYNAMRO puede causar daño fetal. Si Ud. es una mujer en edad gestacional, debe utilizar un método de contracepción eficaz mientras esté bajo tratamiento con KYNAMRO. Hable con su médico para encontrar el mejor método de control de natalidad para Ud. Si queda embarazada mientras está bajo tratamiento con KYNAMRO, deje de administrarse la medicación y llame a su médico de inmediato.
- Se encuentra amamantando o planea amamantar. No se conoce si KYNAMRO pasa a la leche materna. Ud. y su médico decidirán si continuará usando KYNAMRO o si amamantará. No debe hacer las dos cosas simultáneamente.

Dígale a su médico los medicamentos que se encuentra tomando, incluidas las de bajo receta y las de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios. Antes de comenzar a tomar un nuevo medicamento mientras esté bajo tratamiento con KYNAMRO, aún si lo tomará por un breve término, pregúntele a su médico o farmacéutico si es seguro tomarlo mientras se encuentra bajo tratamiento con KYNAMRO.


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI Nº 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

7823



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de los mismos para mostrarle a su médico o farmacéutico cuando busque un nuevo medicamento.

¿Cómo debo administrarme KYNAMRO?

- Vea las **Instrucciones de Uso** que acompañan esta Guía de Medicación para obtener la información completa de cómo usar KYNAMRO.
- KYNAMRO se administra por inyección bajo la piel (subcutánea) una vez por semana. KYNAMRO está disponible en jeringa prellenada para uso único.
- Adminístrese KYNAMRO exactamente como su médico lo ha indicado.
- Asegúrese que su profesional de la salud esté entrenado por su médico u otro profesional sobre como inyectar KYNAMRO.
- No trate de administrarse KYNAMRO Ud. sólo o hacer que se lo administre otra persona en su casa hasta tanto ambos no comprendan y se encuentren cómodos con la forma de preparar la dosis y administrar la inyección.
- Adminístrese KYNAMRO el mismo día de la semana a la misma hora.
- Si se olvida de una dosis de KYNAMRO en el momento habitual, puede administrársela ni bien lo recuerde, excepto que sea a menos de 3 días de la siguiente dosis semanal. Si está dentro de los 3 días de su siguiente dosis semanal, espere y reciba su próxima dosis semanal del cronograma regular. No se administre dos dosis al mismo tiempo para compensar la que olvidó.
- Es importante que KYNAMRO esté a temperatura ambiente para ser inyectado.
- No mezclar KYNAMRO con ninguna otra medicación inyectable.
- No utilizar KYNAMRO al mismo tiempo con otras medicaciones inyectables.
- Si utiliza demasiado KYNAMRO, llame a su médico inmediatamente.
- No deje de administrarse KYNAMRO sin hablar con su médico previamente.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de KYNAMRO?

- Ver "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre KYNAMRO?"
- Problemas en el sitio de inyección
- Síntomas similares de los de la gripe

Llame a su médico inmediatamente si Ud. tiene cualquier efecto secundario serio con KYNAMRO.

Los efectos secundarios más comunes con KYNAMRO incluyen:

- Problemas en el sitio de inyección. Pueden ocurrir reacciones de la piel en determinadas personas incluyendo enrojecimiento de la piel, dolor, sensibilidad, picazón e hinchazón alrededor del sitio de inyección. También puede tener una reacción en el sitio de una inyección previa, cuando esté recibiendo la inyección en otro sitio, o después de una lesión en el sitio de inyección.
- Síntomas similares a gripe, incluyendo fiebre, escalofríos, dolores y cansancio. Estos síntomas usualmente se producen dentro de los dos días de la inyección.


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI Nº 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

7823



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- Nausea
- Dolor de cabeza

Dígale a su médico cualquier efecto secundario que le cause molestia o que no desaparece.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de KYNAMRO. Para más información pregúntele a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico por consejos sobre los efectos secundarios.

¿Cómo debo almacenar Kynamro?

- Guardar en heladera (2°C – 8°C). Cuando no hay refrigeración disponible Kynamro puede ser conservado a o por debajo de 30°C, protegido de la luz, lejos de fuentes de calor, por hasta 14 días.
- Guardar en su envase original para protegerlo de la luz
- Descartar de manera segura el medicamento que se encuentre vencido o ya no necesite.

Mantener KYNAMRO y todos los medicamentos fuera de la vista y el alcance de los niños.

Información General sobre KYNAMRO

No use KYNAMRO para una condición diferente de para la cual le fue indicado. No le de el KYNAMRO a otras personas, aún si presentan los mismos síntomas que Ud. Puede hacerles daño. Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Esta Guía de Medicación resume la Información más importante sobre KYNAMRO. Puede preguntarle a su médico o farmacéutico sobre la información de KYNAMRO redactada para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de KYNAMRO?

Ingrediente Activo: mipomersen sódico.

Ingredientes inactivos: agua estéril, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

Ante cualquier Inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

INSTRUCCIONES DE USO

Lea las Instrucciones de Uso que vienen con KYNAMRO antes de comenzar su uso y ante una nueva prescripción ya que puede haber información nueva. Este folleto no reemplaza la conversación con su médico respecto de su condición médica o su

Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Farm. Dario Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

7823



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

tratamiento. Antes de utilizar KYNAMRO por primera vez, asegúrese de que su médico le enseñe como utilizarlo.

Debe comenzar el tratamiento con Kynamro bajo la supervisión de un especialista en su condición.

No utilizar la jeringa prellenada de KYNAMRO si:

- Se ha superado la fecha de expiración que figura en el envase
- El sello del estuche se encuentra roto, o la jeringa parece quebrada o dañada
- La solución dentro de la jeringa aparece decolorada (su color debe ser transparente o ligeramente amarillenta), o si está turbia o tiene partículas visibles (debe ser completamente límpida).

Elementos necesarios para la inyección de KYNAMRO

- **KYNAMRO jeringa prellenada**
 - **NOTA:** es importante que KYNAMRO se encuentre a temperatura ambiente antes de ser inyectado. Cuando KYNAMRO se encuentra frío, puede causar enrojecimiento o sensibilidad después de la inyección. KYNAMRO no debe ser calentado y debe ser mantenido en su estuche para protegerlo de la luz.
- Paño con alcohol
- Algodón
- Recipiente resistente a las pinchaduras para descartar las jeringas usadas. Ver las instrucciones detalladas para el "Descarte de las Jeringas".

Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI Nº 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

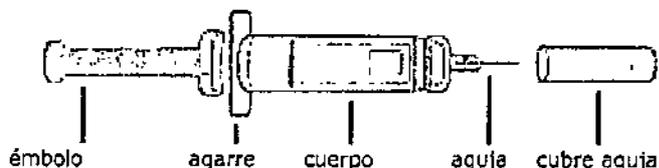
7823



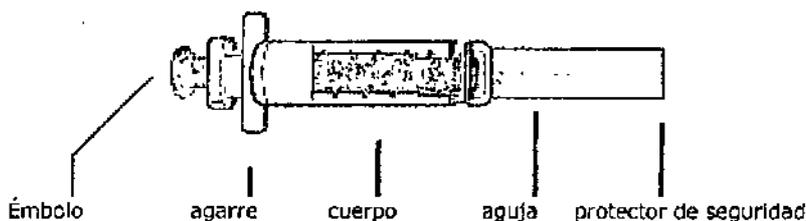
PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

La figura debajo muestra una jeringa de KYNAMRO antes y después de su uso:

Antes de su uso



Después de su uso

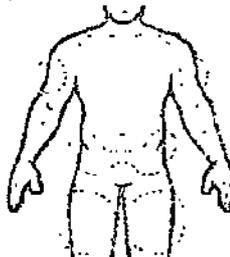


PREPARAR:

Paso 1. Coloque los elementos y lávese las manos
Coloque los elementos que necesitará sobre una superficie limpia, plana y bien iluminada. Lave y séquese las manos.

Paso 2. Elija un sitio de inyección
KYNAMRO se inyecta bajo la piel en la capa de grasa entre la piel y los músculos (subcutáneamente). KYNAMRO debe ser inyectado en el abdomen (panza), muslos o la parte posterior del antebrazo. Si elige inyectarse en el abdomen, no lo haga en el área de 5 cm alrededor del ombligo.

NOTA: Cada vez que se inyecte elija un lugar distinto de inyección para reducir la posibilidad de enrojecimiento o dolor. Evite inyectarse KYNAMRO en áreas de la piel que se encuentren dañadas, tales como cicatrices, tatuajes, enfermedad activa de la piel, quemaduras de sol, erupciones, inflamación, o áreas de psoriasis activa.



Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Paso 3. Limpe el sitio de inyección
Use un paño con alcohol y deje que el sitio se seque.



Paso 4. Retire la jeringa de la bandeja
Retire el film de cobertura de la bandeja. Tome la jeringa por su centro y tire hacia arriba para sacarla. **NOTA:** no agarre la jeringa por el émbolo o la cobertura de la aguja ya que puede doblar la aguja o presionar el émbolo.

cubre aguja jeringa émbolo



Paso 5. INYECTAR - Retirar el cubreaguja
Tirar del cubreaguja fuera de la jeringa evitando doblar la aguja. **NOTA:** agarre el cuerpo de la jeringa con una mano como si fuera un lápiz o un dardo. **No toque la aguja.**



cubre aguja aguja cuerpo de la jeringa

Paso 6. Insertar la aguja
Gentilmente pellizcar y levantar la piel del sitio de inyección. Clave la aguja hacia abajo en la piel con un movimiento rápido y firme. Tenga cuidado de no clavar la aguja en los dedos de su otra mano.

aguja



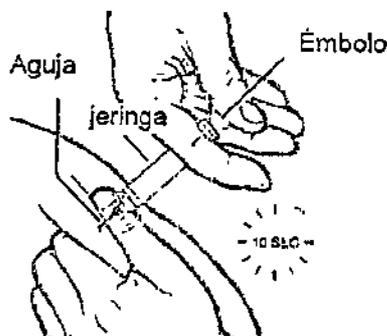

Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI Nº 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

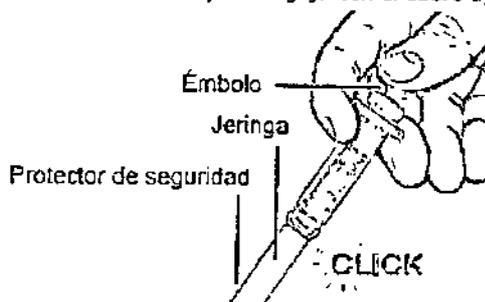


PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- Paso 7.** Lentamente, en un período de por lo menos 10 segundos, presione el émbolo con su pulgar hasta que la jeringa esté vacía.
Una vez que la jeringa está vacía, sacar la aguja hacia fuera, suelte la piel, y sostenga un algodón limpio sobre el sitio de inyección. **No frota el área** ya que puede provocar enrojecimiento o dolor en el sitio de inyección.



- Paso 8.** Activar el protector de seguridad
Apunte la aguja lejos de Ud. y de otros y presione el émbolo completamente para activar el protector de seguridad. **NO TRATE** de retapar la aguja con el cubre aguja.



DESCARTE

- Paso 9. Descarte las jeringas usadas**
- Guarde las jeringas usadas en un recipiente específico resistente a las pinchaduras inmediatamente luego de su uso.
 - **NO TIRE** las jeringas usadas con los residuos domiciliarios.
 - Como recipiente de descarte de las jeringa, puede utilizar:
 - un recipiente de plástico duro grueso
 - la tapa puede ser una tapa a presión, resistente a las pinchaduras que evite que se salgan las agujas
 - resistente a la filtración
 - apropiadamente rotulado indicando que contiene residuo peligroso.
 - Cuando el recipiente se encuentre casi lleno, debe disponerlo de acuerdo a la legislación local.
 - **No tire el contenido del recipiente con los residuos domiciliarios** excepto que esté permitido en su jurisdicción.
 - **No recicle sus recipientes de descarte de jeringas.**

Como debo almacenar KYNAMRO

Lic. Fernando Crespo Álvarez
DNI N° 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

7823
1322

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- Guardar KYNAMRO en heladera a 2°-8°C. Si no hay disponible una heladera, KYNAMRO puede guardarse a una temperatura de hasta 30°C durante 14 días, siempre que se lo proteja del calor.
- Proteja a KYNAMRO de la luz manteniéndolo dentro de su envase original.
- Descarte de manera segura los medicamentos que se encuentran vencidos o que ya no necesita.

Contenido y composición del envase

- Estuche con 1 o 4 jeringas de vidrio tipo I, prellenadas, con protector de aguja, conteniendo 1,0 mL de volumen extraíble de Kynamro 189 mg (como 200 mg de mipomersen sódico), como una solución límpida, incolora a ligeramente amarilla.

Venta bajo receta archivada

Manténgase fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° XXXXX

Elaborado por:

Genzyme Biosurgery
1125 Pleasant View Terrace
Ridgefield, New Jersey, EE.UU.

Para Genzyme Corporation

500 Kendall Street,
Cambridge, MA, 02142
Estados Unidos

Importado y Distribuido en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),
Boulogne, Buenos Aires - Argentina
Tel: 011-4708-6900
e-mail: genzymear@genzyme.com
Dir. Téc. Darío Letzen, Farmacéutico

KYNAMRO es una marca registrada de Genzyme Corporation

Ref.: 72045301A-PI (FDA-2013-01)

Emitido: Abril 2013, ref. Med.Gulde-FDA


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


FARM. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

7823



Proyecto de estuche (1 jeringa)

KYNAMRO 200 mg
MIPOMERSEN
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Solución inyectable

Vía de administración: subcutánea

Posología, advertencias y contraindicaciones: ver prospecto interno
Manténgase fuera del alcance de los niños

Venta bajo receta archivada

Consérvese entre 2-8°C

Caja conteniendo una jeringa prellenada

Cada mililitro contiene:

Mipomersen.....200 mg (equivalente a 200 mg de mipomersen sódico)
Ácido clorhídrico / hidróxido de sodio c.s.p. pH de 7,5 a 8,5
Agua para inyectables c.s.p. 1 ml

Producto de uso único, cualquier resto sobrante luego de la inyección debe ser desechado.

Mantener la jeringa dentro del estuche externo para protegerlo de la luz.

Fabricado por:

Genzyme Ridgefield
1125 Pleasant View Terrace
Ridgefield, New Jersey, EE.UU.
Industria Estadounidense

Importado y distribuido en Argentina:

Genzyme de Argentina S.A.,
Fondo de La Legua 161,
(B1609JEB) Buenos Aires, Argentina
D.T.: Farm. Darío Letzen

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° XXXX

Lote:

Vto:

GENZYME

Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 12 980 924
ApoDERADO LEGAL
Genzyme de Arg. SA

Farm. Darío Letzen
M.P. 12 615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

7823



PROYECTO DE PROSPECTO

Genzyme
a sanofi company

KYNAMRO®

MIPOMERSEN SÓDICO

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Solución para inyección subcutánea en jeringa prellenada

Industria Estadounidense

Venta Bajo Receta archivada

ADVERTENCIA: RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD

KYNAMRO puede provocar un aumento de las transaminasas. En el estudio clínico realizado con KYNAMRO en pacientes con HoFH, 4 (12 %) de los 34 pacientes tratados con KYNAMRO comparados con el 0 % de los 17 pacientes tratados con placebo presentaron al menos un aumento de alanina aminotransferasa (ALT) ≥ 3 veces el límite superior de lo normal (LSN). No hubo aumentos concomitantes ni clínicamente importantes en los valores de bilirrubina total, el índice normalizado internacional (INR) ni en el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) [ver *Advertencias y Precauciones*].

KYNAMRO además aumenta los lípidos hepáticos, con o sin aumentos concomitantes de las transaminasas. En los estudios realizados sobre pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH) e hiperlipidemia, la mediana de los aumentos absolutos de lípidos hepáticos fue de 10 % luego de 26 semanas de tratamiento, desde el 0 % en el nivel inicial, medido a través de imágenes de resonancia magnética (RMN). La esteatosis hepática es un factor de riesgo de la enfermedad hepática avanzada; y abarca, entre otras, a la esteatohepatitis y la cirrosis [ver *Advertencias y Precauciones*].

Medir ALT, AST, fosfatasa alcalina y la bilirrubina total antes de comenzar el tratamiento y luego medir regularmente ALT, AST, según sea recomendado. Durante el tratamiento, interrumpa la dosis de KYNAMRO si los niveles de ALT o AST son 3 veces \geq al LSN. Interrumpa la administración de KYNAMRO en casos de toxicidad hepática clínicamente significativa [ver *Dosificación y Administración y Advertencias y Precauciones*].

KYNAMRO cuenta con un plan de gestión de riesgos autorizado por ANMAT.

Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22.980.924
Apuoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Farm. Darío Letren
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada de 1 mL contiene 200 mg de mipomersen sódico como sustancia activa. Excipientes: Agua para inyectables; ácido clorhídrico / hidróxido de sodio para ajuste de pH a 7,5 a 8,5 y una osmolaridad de 350 a 500 mOsm/kg.

FORMA FARMACÉUTICA

Inyectable subcutáneo en jeringa prellenada de uso único, conteniendo 1 mL de una solución límpida, incolora a ligeramente amarilla con 200 mg/mL de mipomersen sódico.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo Farmacoterapéutico: Otros agentes modificadores de lípidos

Código ATC: C10A X11

INDICACIONES

KYNAMRO está indicado como tratamiento adjunto de medicamentos hipolipemiantes y dieta para disminuir el colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL-C), la apolipoproteína B (apo B), el colesterol total (TC) y el colesterol lipoproteína que no es de alta densidad (no HDL-C) en pacientes que sufren de hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo).

Limitaciones de Uso

- La seguridad y eficacia de KYNAMRO no ha sido establecida en pacientes con hipercolesterolemia que no presentan HFHo.
- El efecto de KYNAMRO sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular no ha sido determinado.
- La seguridad y eficacia de KYNAMRO como tratamiento adjunto a la aféresis de LDL no han sido establecidas; por lo tanto, el uso de KYNAMRO como un tratamiento adjunto de la aféresis de LDL no está recomendado.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Descripción

KYNAMRO (mipomersen sódico) inyectable, es una solución acuosa estéril, libre de conservantes, límpida, incolora a ligeramente amarilla, para inyección subcutánea. KYNAMRO se presenta en jeringa prellenada de vidrio transparente de 1 mL de uso único, con un volumen extraíble de 1 mL de solución conteniendo 189 mg de mipomersen (200 mg de mipomersen sódico). KYNAMRO está formulado en agua para inyectables y puede incluir ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajuste de pH a 7,5 – 8,5.

7823



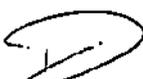
Mipomersen sódico es un oligonucleótido inhibidor de la síntesis de apo B-100. La apo B es la apolipoproteína principal de la lipoproteína de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés), y su precursor metabólico, la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés). Mipomersen inhibe la síntesis por unión específica a su ácido ribonucleico mensajero (ARNm) resultando en la degradación del ARNm a través de vías mediadas por enzimas o por interrupción de la función del ARNm sólo a través de su unión.

Mipomersen es la sal sódica de un oligonucleótido fosforotioato sintético, con cadena de 20 nucleótidos, de la siguiente secuencia:

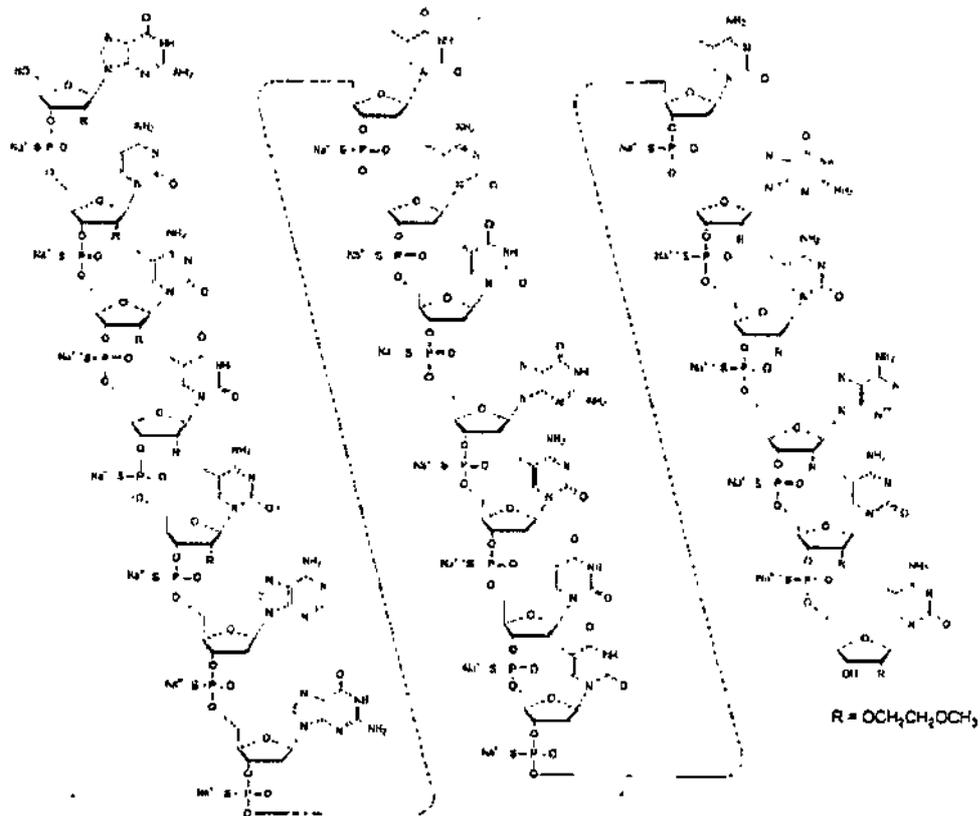


donde los residuos subrayados son nucleósidos (2'-O-(2-metoxietil); los restantes residuos son 2'-deoxinucleósidos. La sustitución en la posición 5 de las bases citosina (C) y uracilo (U) con un grupo metilo está indicada por ^{Me}.


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Dario Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

Mipomersen sódico se representa con la siguiente fórmula estructural:



La fórmula molecular de mipomersen sódico es C₂₃₀H₃₀₅N₆₇O₁₂₂P₁₉S₁₉Na₁₉ y el peso molecular es 7594,9 g/mol.

Mecanismo de Acción

Mipomersen es un medicamento de oligonucleótidos antisentido dirigido al ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para la apo B-100, la principal apolipoproteína de LDL y su precursor metabólico, VLDL. Mipomersen es complementario a la región de codificación del ARNm para la apo B-100, y se une mediante el apareamiento de bases de Watson y Crick. La hibridación de mipomersen sódico al ARNm resulta en una degradación mediada por la RNasa H del ARNm de esa manera inhibiendo la traducción de la proteína apo B-100.

La actividad farmacológica *in vitro* de mipomersen fue caracterizada en líneas celulares de hepatoma humano (HepG2, Hep3B) y en hepatocitos primarios humanos y de mono cynomolgus. En estos experimentos, mipomersen redujo selectivamente el ARNm de apo B, la proteína y la proteína secretada, de manera concentración y tiempo dependiente. El efecto de mipomersen demostró ser altamente secuencia específico. El sitio de unión para mipomersen se encuentra dentro de la región de codificación de la apo B del ARNm en la



posición relativa de par de bases 3249-3268 (pb) a la secuencia del GenBank número de acceso NM_000384.1.

Propiedades Farmacodinámicas

Farmacodinamia

Efectos Cardíacos en ECG

En una concentración de 0,38 veces la $C_{m\acute{o}x}$ de la dosis máxima recomendada [189 mg de mipomersen (200 mg como mipomersen sódico), por inyección subcutánea], mipomersen no prolonga el intervalo QTc en ninguna magnitud clínicamente relevante.

Farmacocinética

La farmacocinética a dosis única y múltiples de mipomersen en voluntarios sanos y pacientes con HF y no HF mostró que la exposición plasmática de Mipomersen aumenta con la dosis en el rango de 30 mg a 400 mg.

Absorción

Luego de la inyección subcutánea, las concentraciones máximas de mipomersen se alcanzan típicamente en 3-4 horas. La biodisponibilidad plasmática estimada de mipomersen luego de la administración subcutánea, para un rango de dosis de 50 mg a 400 mg, comparada con la administración intravenosa, varió desde 54% a 78%.

Distribución

Mipomersen se une mayormente a las proteínas plasmáticas ($\geq 90\%$) a concentraciones clínicamente relevantes (1-8 $\mu\text{g/mL}$). Mipomersen tiene una vida media de distribución plasmática de aproximadamente 2 a 5 horas.

Con una dosis semanal, los niveles plasmáticos mínimos aumentan con el tiempo y alcanzan un estado estable, normalmente dentro de los 6 meses.

Metabolismo

Mipomersen no es un sustrato para el metabolismo por el CYP450, y es metabolizado en los tejidos por endonucleasas para formar oligonucleótidos más cortos que son luego sustrato de metabolismo adicional, a través de exonucleasas.

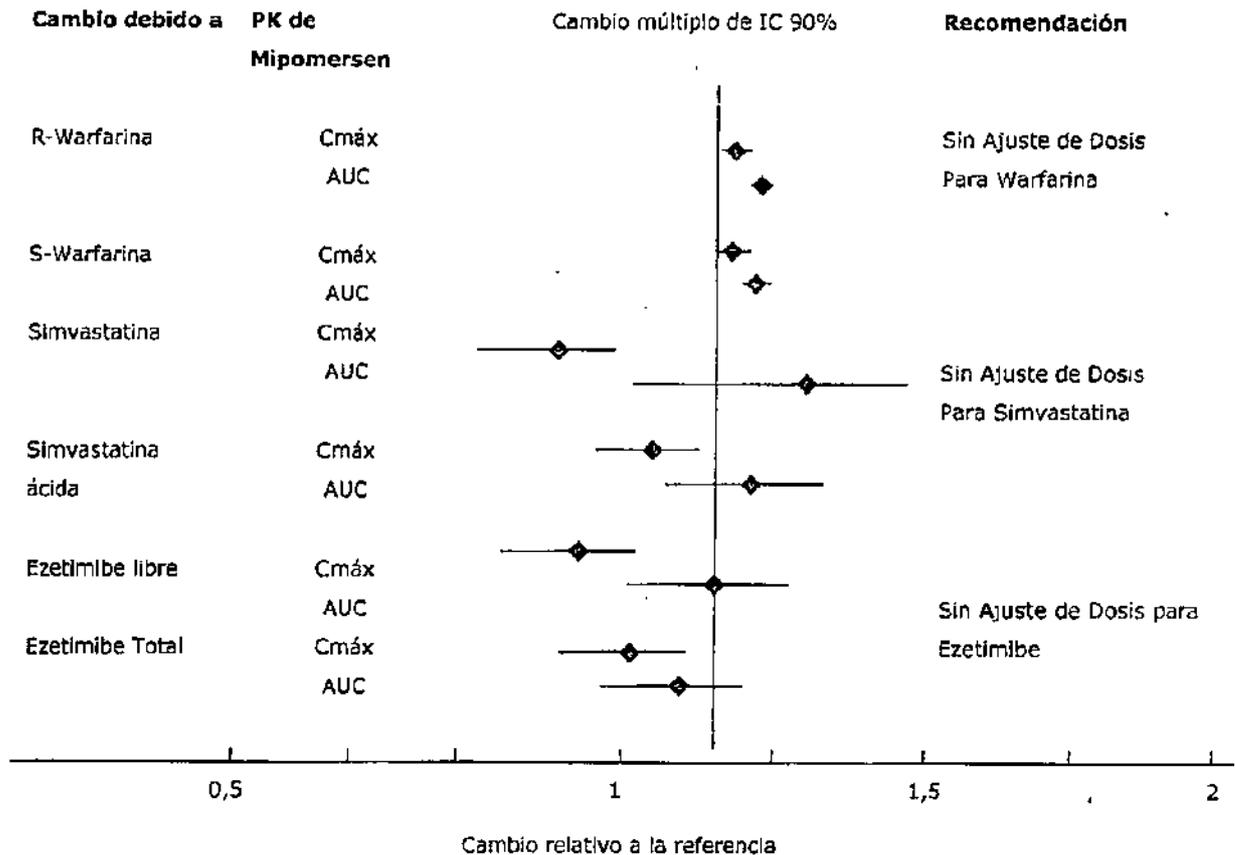
Excreción

La eliminación de mipomersen involucra tanto el metabolismo en tejidos como la excreción, principalmente en orina. Tanto mipomersen y los metabolitos oligonucleótidos supuestamente más cortos fueron identificados en orina humana. La recuperación en orina en humanos fue limitada con menos del 4% dentro de la 24 horas post-dosis. Luego de la

Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22.980.024
Apostado Legal
Genzyme de Arg. SA

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

Figura 2. Impacto de Mipomersen sobre la sobre la Farmacocinética de Otros Fármacos



Poblaciones Específicas

Insuficiencia Renal

La farmacocinética de KYNAMRO en pacientes con insuficiencia renal no ha sido establecida. [ver *Uso en Poblaciones Específicas*].

Insuficiencia Hepático

La farmacocinética de KYNAMRO en pacientes con insuficiencia hepática no ha sido establecida. [ver *Uso en Poblaciones Específicas*].

Datos Preclínicos de Seguridad

Farmacología Animal y/o Toxicología

Los principales órganos objetivo de la patología del mipomersen son los riñones y el hígado. Dichos órganos representan la mayor distribución del compuesto y exhiben cambios microscópicos que reflejan la captación celular de los macrófagos. El efecto toxicológico más difundido del mipomersen fue un espectro de cambios inflamatorios producidos en numerosos órganos, por ejemplo, en Infiltrados celulares linfocitarios y aumento en el


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22 980 924
ApoDERADO LEGAL
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Leczan
M.P. 12 615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

peso de los órganos linfoides, que fueron asociados con un aumento de las citoquinas, quimiocinas y la IgG sérica total. En un estudio crónico en monos, se observó hiperplasia multifocal de la capa íntima con infiltrados inflamatorios combinados en el lecho vascular de 2 de 6 monos tratados durante 12 meses con 30 mg/kg/semana con un nivel de efecto adverso no observable (NOAEL, por sus siglas en inglés) de 10 mg/kg/semana (aproximadamente igual a las exposiciones clínicas que se esperan con una dosis de 200 mg/sem, de acuerdo con comparaciones de las áreas de superficie corporal en las especies).

Datos de Eficacia y Seguridad Clínica

Estudios Clínicos

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de KYNAMRO, administrado en forma de inyecciones subcutáneas semanales de 200 mg, junto a medicamentos hipolipemiantes, en personas con HoFH. El estudio fue multinacional, con asignación aleatoria (34 KYNAMRO; 17 placebo), controlado con placebo y de 26 semanas de duración, y participaron 51 pacientes con HoFH. Se definió el diagnóstico de HoFH funcional por la presencia de al menos uno de los siguientes criterios clínicos o de laboratorio: (1) antecedentes de análisis genéticos que confirmen 2 alelos mutados en el locus del gen LDLr, o (2) antecedentes registrados de LDL-C >500 mg/dl sin tratar; y al menos uno de los siguientes criterios: (a) xantoma tendinoso o cutáneo presentado antes de los 10 años o (b) registro de LDL-C > 190 mg/dl elevado, antes de administrar un tratamiento hipolipemiante, que coincida con HeFH en ambos padres. En el caso de que uno de los padres no esté disponible, se consideró aceptable un antecedente de enfermedad de arteria coronaria en primer grado masculino respecto del padre menor de 55 años o el familiar femenino de primer grado respecto del padre menor de 60 años.

Las características demográficas basales fueron bien combinadas entre los pacientes con KYNAMRO y aquellos con placebo. La edad promedio fue de 32 años (rango entre 12 y 53 años), la media del índice de masa corporal (IMC) fue de 26 kg/m², 43 % eran varones y la mayoría (75 %) eran caucásicos. En 50 de 51 (98 %) pacientes, la terapia de fondo de la cantidad máxima tolerada de hipolipemiante incluyó a las estatinas. En total, 44 de los 50 (88 %) pacientes recibieron el tratamiento con la dosis máxima de estatinas, con o sin otros hipolipemiantes. Treinta y ocho de 50 (76 %) pacientes además tomaban al menos un hipolipemiante más, el más frecuente fue el ezetimibe, en 37 de los 50 (74 %) pacientes; los pacientes no eran sometidos a aféresis de LDL. El 82 % del grupo con KYNAMRO y 100 % del grupo con placebo alcanzaron el criterio de valoración de eficacia en la semana 28. Las reacciones adversas contribuyeron a la interrupción temprana del tratamiento de cuatro pacientes, todos pertenecientes al grupo que recibió KYNAMRO [ver *Reacciones Adversas*].

El cambio medio absoluto en el LDL-C fue de -112,7 mg/dL (-2,92 mmol/L).

El criterio primario de valoración de eficacia fue el cambio porcentual en los valores de LDL-C desde el nivel basal hasta la semana 28. En la semana 28, el promedio y la mediana de

los cambios porcentuales en LDL-C desde el nivel basal fueron de -25 % ($p < 0,001$) y de -19 %, respectivamente, en el grupo que recibió KYNAMRO. La diferencia promedio y mediana en el tratamiento comparado con el placebo fue de -21 % (intervalo de confianza [IC] de 95 %: -33, -10) y -19 %, respectivamente. Los cambios que se presentaron en los valores de lípidos y lipoproteínas hasta el criterio de valoración de eficacia, en la semana 28, se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Respuesta al agregado de KYNAMRO a la medicación hipolipemiente máxima tolerada en pacientes con HoFH

	KYNAMRO n = 34	Placebo n = 17	
Promedio basal de LDL-C (mg/dl) (rango)	439 (190, 704)	400 (172, 639)	
Parámetro (mg /dL)	Porcentaje promedio o mediana de cambio desde el nivel de base al final del tratamiento*		Promedio o Mediana (IC 95%) de la diferencia de tratamiento con el placebo (%)
LDL-C †	-25	-3	-21 (-33, -10)
Apo B †	-27	-3	-24 (-34, -15)
TC †	-21	-2	-19 (-29, -9)
No-HDL-C †	-25	-3	-22 (-33, -11)
TG †	-18	1	-18
HDL-C ‡£	15	4	11

*Final del tratamiento representa dos semanas después de la última dosis de KYNAMRO. Última observación realizada (LOCF, por sus siglas en inglés)

† Denota diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en el método pre-especificado de control de acceso para controlar el error Tipo I entre los puntos finales primarios y secundarios.

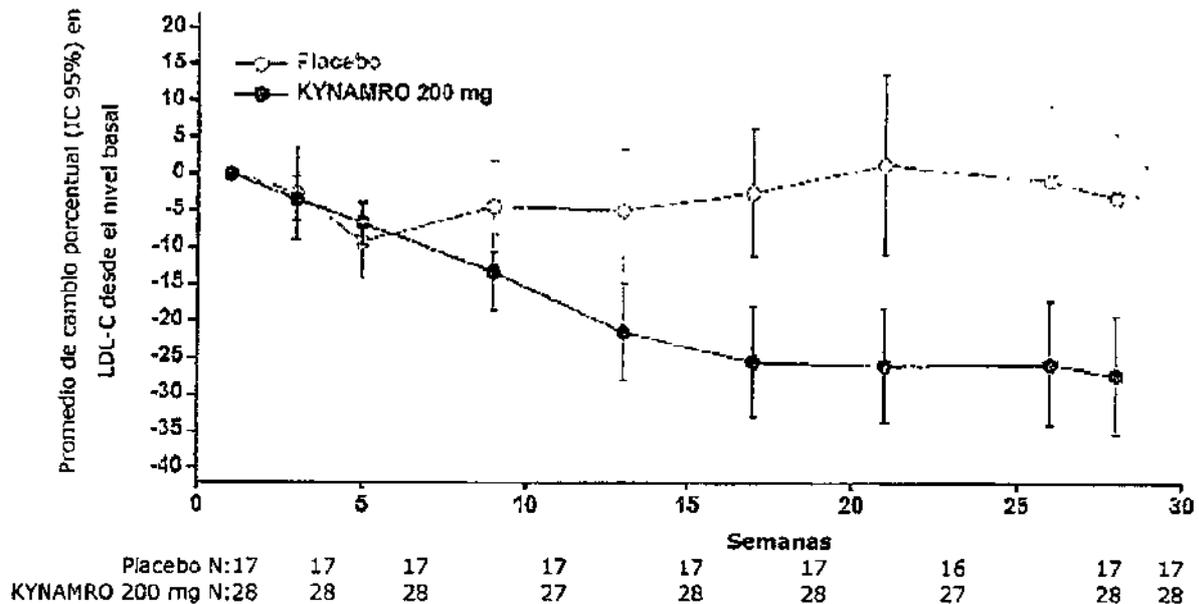
‡ El efecto del tratamiento no fue consistente a través de los estudios de Fase 3.

£ Las Medianas se presentan debido a la distribución no normal.

Los cambios porcentuales de LDL-C a partir del nivel basal logrados con KYNAMRO fueron variables entre los individuos con HoFH, desde un aumento del 2 % hasta una reducción del 82 %. Los cambios porcentuales de LDL-C a partir del nivel basal en el grupo con placebo van desde un aumento del 43 % hasta una reducción del 33 %. El promedio de los cambios porcentuales de LDL-C en el tiempo se presenta en la Figura 3.

Figura 3: Promedio de cambio porcentual en LDL-C en pacientes con HFHo (población que completó el estudio).

782.3



POSOLÓGIA Y MODO ADMINISTRACIÓN

Información General sobre Dosificación

Antes de comenzar el tratamiento con KYNAMRO, se deben medir las transaminasas (ALT, AST), fosfatasa alcalina y bilirrubina total [ver *Advertencias y Precauciones*].

Posología

La dosis recomendada de KYNAMRO es 189 mg de mipomersen (200 mg como mipomersen sódico) una vez por semana mediante inyección subcutánea.

KYNAMRO es solamente para uso subcutáneo. No debe administrarse por vía intramuscular o intravenosa.

La inyección debe ser administrada el mismo día de cada semana, pero si se saltea una dosis, la misma debe ser administrada por lo menos 3 días antes de la siguiente dosis semanal.

Después de iniciar la terapia con KYNAMRO deben monitorearse los niveles de lípidos por lo menos cada 3 meses durante el primer año. La máxima reducción del LDL-C puede observarse aproximadamente a los 6 meses de la terapia con KYNAMRO (en base al tiempo observado para el estado de equilibrio en los estudios clínicos). El personal de atención de la salud debe evaluar el nivel de LDL-C después de 6 meses para determinar si la reducción en LDL-C alcanzada con KYNAMRO es lo suficientemente robusta para que justifique el riesgo potencial de toxicidad hepática.


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI: N° 22.980.924
Apostado Legal
Genzyme de Arg. SA


Pablo Dario Letren
M.D. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

7823



Administración

Cada jeringa prellenada de KYNAMRO provee 189 mg de mipomersen (200 mg de mipomersen sódico) en un volumen extraíble de 1 mililitro (1 mL) de solución y es de un único uso.

La jeringa prellenada de KYNAMRO debe ser retirada del almacenamiento en frío de 2-8°C y debe permitirse que alcance la temperatura ambiente durante por lo menos 30 minutos previo a la administración.

KYNAMRO debe ser inyectado en el área externa de la parte superior del brazo, región del muslo o abdomen. Los pacientes y los cuidadores de salud pueden alternar los sitios de inyección con cada dosis.

Los fármacos parenterales deben ser inspeccionados visualmente previo a su administración. Si la solución no es límpida o contiene material particulado visible, el contenido no debe ser inyectado y el producto debe ser devuelto a la farmacia / médico o prestador de servicios de salud.

La primera inyección administrada por el paciente o el personal de atención de la salud debe ser realizada bajo la supervisión de un profesional de atención de la salud debidamente calificado.

KYNAMRO debe ser inyectado en el abdomen, región de muslo, o en la parte externa del antebrazo. KYNAMRO no debe ser inyectado en áreas con enfermedad dérmica activa o heridas tales como quemaduras de sol, erupciones dérmicas, inflamación, infecciones dérmicas, áreas activas de psoriasis, etc. También deben evitarse las áreas de la piel con tatuajes y cicatrices.

Ajuste para Pacientes que Desarrollan Aumento de Transaminasas

La Tabla 2 resume las recomendaciones para monitorear a los pacientes que desarrollan transaminasas elevadas durante la terapia con KYNAMRO (ver Precauciones y Advertencias).

Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22 980 924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

Tabla 2: Monitoreo para Pacientes con Transaminasas Elevadas

ALT o AST	RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO Y MONITOREO*
LSN \geq 3veces y <5veces	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmar el aumento con la repetición de la medición una semana más tarde. • Si el aumento se confirma, suspender la administración y obtener resultados hepáticos adicionales si los mismos no hubiesen sido determinados (tales como bilirrubina total, fosfatasa alcalina y INR) e investigar para identificar la causa probable. • Una vez que las transaminasas hayan regresado a <3veces LSN, de reiniciar KYNAMRO, considerar un monitoreo más frecuente de las pruebas hepáticas.
LSN \geq 5veces	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración y obtener resultados hepáticos adicionales si los mismos no hubiesen sido determinados (tales como bilirrubina total, fosfatasa alcalina y INR) e investigar para identificar la causa probable. • Si se reanuda el tratamiento con KYNAMRO luego de que las transaminasas vuelven a valores <3 veces LSN, controlar más frecuentemente los análisis de función hepática.

* Recomendaciones basadas en un LSN de aproximadamente 30-40 unidades internacionales/L

Si los aumentos de las transaminasas están acompañados de síntomas clínicos de daño hepático (por ejemplo, náusea, vómitos, dolor abdominal, fiebre, ictericia, letargo, síntomas seudogripales), aumentos de bilirrubina \geq 2 veces LSN, o enfermedad hepática activa, discontinuar el tratamiento con KYNAMRO e investigar para identificar la causa probable (ver Precauciones y Advertencias).

Uso En Poblaciones Específicas

Embarazo

Embarazo Categoría B

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción y desarrollo embrionario fueron realizados en ratones a dosis de hasta 87,5 mg/kg/ semana, administrados subcutáneamente, desde el apareamiento hasta la organogénesis y en conejas preñadas que recibieron 52,5 mg/kg/semana, no mostraron evidencia de deterioro de la fertilidad o daño fetal, a dosis de 2 (ratones) y 5 (conejas) veces la exposición clínica a la dosis terapéutica de 200 mg/semana.

Debido a que los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de la respuesta humana, este medicamento sólo debería ser usado durante el embarazo si claramente necesario.

Las ratas preñadas que recibieron dosis subcutáneas de 7, 35, 70 mg/kg/sem de mipomersen sódico, desde el día 6 de gestación y hasta el destete, en el día 20 de lactancia, presentaron una disminución en la sobrevivencia de sus cachorros con la dosis de 70 mg/kg/sem, el triple de la exposición clínica, a una dosis terapéutica de 200 mg/sem, de acuerdo con las comparaciones de superficie corporal entre las especies. Las disminuciones

Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Farm. Dario Lazen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

7823



de peso de los cachorros, relacionadas con la dosis, afectaron sus reflejos y la fuerza de agarre con la dosis de 35 mg/kg/sem (el doble de la dosis que se espera administrar en seres humanos). Los niveles de mipomersen presentes en la leche de ratas fueron muy bajos ($\leq 0,92$ $\mu\text{g/ml}$ con dosis subcutáneas de hasta 70 mg/kg/sem). Debido a la mala biodisponibilidad oral del mipomersen sódico, se consideró que era poco probable que los bajos niveles de exposición en la leche durante la lactancia pudieran afectar negativamente a los cachorros.

Madres en período de lactancia

No se conoce si KYNAMRO se excreta en leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en leche humana deberá decidirse, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre, si discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco.

Los niveles de mipomersen en leche de rata fueron bajos ($\leq 0,92$ $\mu\text{g/mL}$) para dosis subcutáneas de hasta 70 mg/kg/semana. Se espera que la biodisponibilidad oral sea menor del 10%. Sin embargo, no puede excluirse la existencia de riesgo para los recién nacidos/Infantes, por lo tanto, se debe tener cuidado cuando KYNAMRO es administrado a una madre en período de lactancia.

Uso Pediátrico

No ha sido establecida la eficacia y seguridad en pacientes pediátricos.

Se realizó un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, a dosis de hasta 50 mg/kg/semana (2 veces la exposición sistémica desde una dosis clínica de 200 mg/semana, según la comparación de las áreas de superficie corporal entre especies). Dosis ≥ 10 mg/kg/semana fueron asociadas con reducción de la ganancia de peso corporal en ratas jóvenes, pero no tuvieron efecto sobre el crecimiento de los huesos largos o el desarrollo sexual.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de KYNAMRO no incluyeron cantidad suficiente de pacientes de 65 años de edad o mayores para determinar si responderían diferentemente a los pacientes más jóvenes. De los 51 pacientes enrolados en los estudios de Fase 3 en HFHo, la edad promedio fue de 31 años y el paciente de más edad en el estudio tenía 53 años. De los 261 pacientes que recibieron KYNAMRO en el conjunto de los estudios clínicos de Fase 3, los pacientes ≥ 65 años de edad tratados con KYNAMRO tuvieron una mayor incidencia de hipertensión y de edema periférico, en comparación con los pacientes placebo en ese grupo de edad, así como en comparación con los pacientes tratados con KYNAMRO de un grupo de edad menor.

La esteatosis hepática también fue reportada con mayor frecuencia en el grupo de edad ≥ 65 años (13,6%) en comparación con el grupo < 65 años (10,4%).

Mujeres con potencial de gestación


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 12.960.924
Apostado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Dario Letzen
M.P. 12615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

7823



KYNAMRO puede causar daño fetal (ver Uso en Poblaciones Específicas). Las mujeres que quedan embarazadas durante la terapia con KYNAMRO deben notificar a su médico.

Anticoncepción

Las mujeres con potencial de gestación deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante la terapia con KYNAMRO.

Insuficiencia Renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento de KYNAMRO en pacientes con insuficiencia renal conocida o que se encuentran bajo diálisis renal. Debido a la falta de datos clínicos y del perfil de seguridad renal de KYNAMRO, KYNAMRO no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa, proteinuria clínicamente relevante o bajo diálisis renal.

Insuficiencia Hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento de KYNAMRO en pacientes con insuficiencia hepática conocida. KYNAMRO está contraindicado en pacientes con disfunción hepática clínicamente relevante, que puede incluir aumentos persistentes de transaminasas (ver Precauciones y Advertencias).

CONTRAINDICACIONES

KYNAMRO está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia hepática moderada o severa (clasificación Child-Pugh B o C) o enfermedad hepática activa, incluyendo aumentos persistentes inexplicables de las transaminasas séricas (ver Precauciones y Advertencias y Uso en Poblaciones Específicas).
- Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o alguno de sus excipientes (ver Reacciones Adversas).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Riesgo de Hepatotoxicidad

KYNAMRO puede producir aumentos de las transaminasas y esteatosis hepática, como se describe a continuación. No se conoce en que medida la esteatosis hepática asociada a KYNAMRO promueve el aumento de las transaminasas. Existe preocupación de que KYNAMRO pueda inducir esteatohepatitis la cual, en el curso de varios años, puede progresar a cirrosis. Es improbable que los estudios clínicos sustentando la seguridad y eficacia de KYNAMRO en HFHo debido a su tamaño y duración, pudieran detectar este resultado adverso, (ver Estudios Clínicos).

Aumento de Transaminasas


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DEQ N° 22 980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12 613
Dirección Técnica
Genzyme de Arg. SA



KYNAMRO puede causar aumentos en las transaminasas séricas [alanino aminotransferasa (ALT)] y/o aspartato aminotransferasa (AST)]. En el estudio clínico, 4 (12%) de los 34 sujetos con HFHo tratados con KYNAMRO, en comparación con 0% de los 17 sujetos tratados con placebo, tuvieron un aumento de ALT $\geq 3x$ ULN, y 3 (9%) de los tratados con KYNAMRO, en comparación con 0% de los tratados con placebo, tuvieron por lo menos un aumento en ALT $\geq 5x$ ULN.

Debe realizarse un monitoreo completo de determinaciones hepáticas para incluir ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento con KYNAMRO (ver Posología y Modo de Administración). KYNAMRO está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, o enfermedad hepática activa, incluyendo aumentos persistentes no explicados de las transaminasas séricas. Si los resultados de las pruebas hepáticas en el nivel inicial son anormales, se debe considerar utilizar KYNAMRO después de un apropiado abordaje y cuando las anomalías del nivel inicial estén justificadas o resueltas. Durante el primer año, realizar determinaciones de pruebas hepáticas mensualmente (como mínimo ALT, AST). Después del primer año, realizar estas pruebas por lo menos cada 3 meses. Discontinuar KYNAMRO ante aumentos persistentes o clínicamente relevantes (ver Posología y Administración).

Si el aumento de transaminasas está acompañado de síntomas clínicos de daño hepático (por ejemplo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, ictericia, letargo o síntomas seudogripales), aumentos en bilirrubina ≥ 2 veces LSN, o enfermedad hepática activa, discontinuar el tratamiento con KYNAMRO e identificar la causa probable.

Esteatosis Hepática

KYNAMRO aumenta los lípidos hepáticos (esteatosis) con o sin aumentos concomitantes de las transaminasas (ver Reacciones Adversas). La esteatosis hepática es un factor de riesgo de enfermedad hepática avanzada, incluyendo esteatohepatitis y cirrosis. No se conocen las consecuencias a largo plazo de la esteatosis hepática asociada a la terapia con KYNAMRO. Durante los estudios clínicos en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) e hiperlipidemia, la mediana del aumento absoluto en grasa hepática, determinada por imagen de resonancia magnética (RMN) fue 10% después de 26 semanas de tratamiento, iniciando en 0% a la línea de base.

El alcohol puede aumentar los niveles de grasa hepática e inducir o exacerbar el daño hepático. Se recomienda que los pacientes bajo KYNAMRO no consuman más de una copa de bebida alcohólica por día.

Debe tenerse precaución cuando se utiliza KYNAMRO con otros medicamentos con potencial conocido de hepatotoxicidad, por ejemplo, isotretinoína, amiodarona, paracetamol (>4 g/día por ≥ 3 días/semana), metotrexato, tetraciclinas y tamoxifeno. No se conoce el efecto de la administración concomitante de KYNAMRO con otras medicaciones hepatotóxicas. Puede ser que deba garantizarse un monitoreo más frecuente de las pruebas hepáticas relacionadas.

Mipomersen no ha sido estudiado concomitantemente con otros agentes reductores de LDL que también pueden aumentar la grasa hepática. Por lo tanto, el uso combinado con tales agentes no está recomendado.

Plan de gestión de riesgo

Este producto cuenta con un plan de gestión de riesgos autorizado por ANMAT. Para mayor información llamar por teléfono al (11) 4708-6900.

Reacciones en el Sitio de Inyección

Se han informado reacciones en el lugar de la inyección en el 84 % de los pacientes que recibieron el tratamiento con KYNAMRO. Las reacciones locales generalmente consisten en una o más de las siguientes opciones: eritema, dolor, sensibilidad, prurito e inflamación localizada. Las reacciones en el lugar de la inyección no se presentan con todas las inyecciones pero provocaron la finalización del tratamiento en el 5 % de los pacientes de estudios combinados de Fase 3. (Ver Reacciones Adversas). Para minimizar el potencial de reacciones en el sitio de inyección, debe seguirse una técnica adecuada para la administración subcutánea (ver Información para el Paciente).

Síntomas seudogripales

Los síntomas símil gripe fueron reportados en 30 % de los pacientes bajo terapia con KYNAMRO e incluyen uno o más de los siguientes: enfermedad seudogripal, pirexia, escalofríos, mialgia, artralgia, malestar o fatiga. Los síntomas seudogripales, que típicamente ocurren dentro de los 2 días después de la inyección, no se producen en todas las inyecciones pero resultaron en la discontinuación del tratamiento en 3% del conjunto de pacientes de los estudios de Fase 3 (Ver Reacciones Adversas).

Interacción con Fármacos

No se reportaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre KYNAMRO y warfarina, o entre KYNAMRO y simvastatina o etezimibe (ver Farmacología Clínica). Adicionalmente, la co-administración de KYNAMRO con warfarina no resultó en una interacción farmacodinámica determinada por el INR, TTPa y TP.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de Fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad en ratones, mipomersen sódico fue administrado subcutáneamente durante hasta 104 semanas a dosis de 5, 20, y 60 mg/kg/semana. Hubo aumentos estadísticamente significativos de las incidencias de adenoma hepatocelular y adenoma combinado y carcinoma en ratones hembras a 60 mg/kg/semana (2 veces la exposición sistémica clínica a 200 mg/semana, en base a la comparación de superficies de áreas entre especies) tanto para mipomersen sódico como para el análogo específico para ratón. Esta dosis también resultó en aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de hemangiosarcomas en ratones hembras y fibrosarcomas sobre la piel o la hipodermis en ratones macho.



Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA



Farm. Dario Lezen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA



En un estudio de carcinogenicidad en ratas, mipomersen sódico fue administrado subcutáneamente por hasta 104 semanas a dosis de 3, 10 y 20 mg/kg/semana. La incidencia de fibrosarcomas y la combinación de fibroma, fibrosarcomas y histiocitoma fibroso maligno de piel/hipodermis se vio aumentada de manera estadísticamente significativa en ratas hembras a 10 mg/kg/semana, menos que la exposición clínica a 200 mg/semana, en base a la comparación de superficies de áreas entre especies. Las ratas de ambos sexos también presentaron aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de histiocitoma fibroso maligno de piel/hipodermis a 20 mg/kg/semana (exposición clínica a 200 mg/semana, en base a la comparación de superficies de áreas entre especies).

Mipomersen no exhibió potencial genotóxico en una batería de estudios, incluidos el ensayo in vitro de mutación bacteriana inversa (Ames), y el ensayo in vitro de citogenética usando una línea celular de linfoma, y el ensayo in vivo de micronúcleo en ratón.

Mipomersen no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratones a dosis de hasta 87,5 mg/kg/semana (2 veces la exposición clínica a las dosis de 200 mg/semana, en base a la comparación de superficies de áreas entre especies).

RECOMENDACIONES A SER BRINDADAS AL PACIENTE

Informar al paciente respecto de:

Riesgo de hepatotoxicidad (ver Precauciones y Advertencias)

- KYNAMRO puede causar aumentos de las transaminasas hepáticas y esteatosis. Converse con el pacientes sobre la importancia de monitorear las pruebas de laboratorio hepático-relacionadas antes de comenzar KYNAMRO y posteriormente regularmente.
- Los pacientes deben ser advertidos sobre el potencial aumento de riesgo de daño hepático si consumen alcohol mientras están bajo tratamiento con KYNAMRO. Se recomienda que los pacientes que consumen alcohol, que consuman no más de una bebida alcohólica por día.
- Advertir a los pacientes que reporten prontamente síntomas de posible daño hepático, tales como náuseas, vómitos, fiebre, anorexia, fatiga, ictericia, orina oscura, prurito o dolor abdominal.

Reacciones en el Sitio de Inyección (ver Precauciones y Advertencias)

- En pacientes recibiendo KYNAMRO se han reportado frecuentemente reacciones en el sitio de inyección.
- Estas reacciones locales típicamente consisten en uno o más de lo siguiente: eritema, dolor, sensibilidad, prurito e inflamación local.

Síntomas seudogripales (ver Precauciones y Advertencias)

- Se han reportado síntomas seudogripales en pacientes que reciben KYNAMRO.

- Los síntomas seudogripales generalmente ocurren 2 días después de la inyección e incluyen uno o más de lo siguiente: enfermedad seudogripal, pirexia, escalofríos, mialgia, artralgia, malestar o fatiga.

Dosificación (ver Posología y Modo de Administración)

- El paciente o personal de atención de la salud debe ser instruido para revisar cuidadosamente la guía de medicación y las instrucciones de uso.
- KYNAMRO es administrado como inyección subcutánea una vez por semana.
- Al permitir que la jeringa alcance la temperatura ambiente no retirar la protección de la aguja.
- El paciente o personal de atención de la salud debe ser instruido por un médico o un profesional de la salud calificado sobre la técnica adecuada para la administración de inyecciones subcutáneas, incluido el uso de una técnica aséptica.
- El paciente y el personal de atención de la salud deben tener la precaución de que las jeringas o las agujas no sean re-utilizadas e implementar procedimientos seguros de descarte. Debe proveerse al paciente un recipiente resistente a las pinchaduras para el descarte de agujas y jeringas, juntamente con las instrucciones para el descarte seguro de las mismas.
- KYNAMRO debe ser inyectado en el abdomen, la región de los muslos, o la parte externa del antebrazo. Los pacientes y el personal de atención de la salud deben estar advertidos de alternar el sitio de inyección subcutánea. KYNAMRO no debe ser inyectado en áreas de lesión o enfermedad activa de piel tal como quemadura de sol, erupciones en la piel, inflamaciones, infecciones de la piel, áreas activas de psoriasis, o áreas con tatuajes o cicatrices.
- Los pacientes y el personal de atención de la salud deben estar advertidos de alternar los sitios de inyección subcutánea. La inyección debe ser realizada lentamente y firmemente y la aguja no debe ser retirada hasta completar la inyección.
- Proteger de la luz. No mezclar o co-administrar KYNAMRO con otros productos.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas importantes fueron observadas y se discuten en detalle en otras secciones de este prospecto.

- Riesgo de Hepatotoxicidad (Ver Precauciones y Advertencias)

Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Como los estudios clínicos son llevados a cabo bajo condiciones ampliamente variables, la tasa de reacciones adversas observadas con un fármaco no pueden ser comparadas



directamente con las tasas de estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas de reacciones adversas observadas en pacientes en la práctica clínica.

Los datos de seguridad están basados en el conjunto de resultados de cuatro estudios clínicos Fase 3, randomizados, doble ciego, controlados por placebo con un total de 390 pacientes de los cuales 261 recibieron inyecciones semanales subcutáneas de KYNAMRO y 129 pacientes recibieron placebo durante una media de duración de tratamiento de 25 semanas (rango de edad 12-81 años, 47% mujeres, 84% caucásicos, 10% de raza negra, 3% asiáticos, 3% otras). Para los 141 participantes que posteriormente se enrolaron en el estudio de extensión a rótulo abierto, la duración media del tratamiento de estudio, incluyendo la exposición a KYNAMRO en el estudio índice, fue de 19,8 meses y la mediana fue de 18,2 meses. Un total de 41 individuos con HFHo fue expuesto a KYNAMRO durante por lo menos 6 meses y 25 durante por lo menos 12 meses.

El 18% de los pacientes bajo KYNAMRO y 2% de los pacientes bajo placebo discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las cinco reacciones adversas más comunes en los pacientes tratados con KYNAMRO, que llevaron a la discontinuación del tratamiento y ocurrieron en una tasa superior que con el placebo fueron: reacciones en el sitio de inyección (5,0%), alanino aminotransferasa aumentada (3,4%), síntomas seudogripales (2,7%), aumento de aspartato aminotransferasa (2,3%) y resultados anormales en los análisis de función hepática (1,5%).

Reacciones Adversas Comunes

La tabla 3 enumera las reacciones adversas ocurridas en el conjunto de pacientes tratados con KYNAMRO de los estudios de Fase 3, con una incidencia de por lo menos 2% más que la observada con los pacientes tratados con placebo, listados por clase de sistema de órganos y frecuencia (MedDRA v. 13.0). A través de todo el conjunto de la población de estudio, incluido el subgrupo de pacientes con HFHo, se observaron reacciones adversas de similar tipo y severidad.

7823



Tabla 3: Resumen de las Reacciones Adversas para el Conjunto de los Estudios Fase 3 Controlados por Placebo

Clase de Sistema de Órganos Término Preferido	Grupo de Tratamiento	
	KYNAMRO (%) (N=261)	Placebo (%) (N=129)
Total de Pacientes con Eventos	95%	85%
Trastornos cardíacos	9%	6%
Angina de pecho	4%	2%
Palpitaciones	3%	0%
Trastornos Gastrointestinales	30%	29%
Náuseas	14%	8%
Vómitos	4%	2%
Dolor abdominal	3%	1%
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	87%	47%
Reacciones en el sitio de inyección*	84%	33%
Fatiga	15%	8%
Enfermedad seudogripal	13%	3%
Pirexia	8%	3%
Escalofríos	6%	1%
Edema periférico	5%	2%
Trastornos Hepatobiliares	9%	5%
Esteatosis hepática	7%	2%
Investigaciones	30%	15%
Elevación de alanino aminotransferasa	10%	1%
Elevación de aspartato aminotransferasa	6%	2%
Resultado anormal en análisis de función renal	5%	1%
Aumento en enzimas hepáticas	3%	1%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	26%	26%
Dolor en las extremidades	7%	3%
Dolor musculo esquelético	4%	2%
Trastornos del sistema nervioso	25%	17%
Dolor de cabeza	12%	9%
Trastornos siquiátricos	10%	3%
Insomnio	3%	1%
Desórdenes Vasculares	11%	5%
Hipertensión	7%	3%

* Término preferido incluye: eritema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, hematoma en el sitio de inyección, prurito en el sitio de inyección, hinchazón en el sitio de inyección, decoloración en el sitio de inyección, nódulo en el sitio de inyección, erupción en el sitio de inyección, calor en el sitio de inyección, induración en el sitio de inyección, reacción reiterada en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, molestias en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, pápula en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, mácula en el sitio de inyección, vesículas en el sitio de inyección, urticaria en el sitio de inyección.

En el conjunto de estudios de Fase 3, fueron reportados neoplasias (benignas y malignas) en el 4% de los pacientes bajo KYNAMRO y 0% de los pacientes recibiendo placebo.

Adicionalmente, 9% de los pacientes bajo KYNAMRO y 3% de los pacientes recibiendo placebo desarrollaron proteinuria 1+ o mayor, comprobada mediante medición con tiras reactivas al final del estudio.

En el estudio abierto de extensión, se reportó un caso de reacción de hipersensibilidad con angioedema y un caso de nefritis glomerular.

Aumento de Transaminasas

En el conjunto de los estudios clínicos de KYNAMRO, controlados por placebo, se observaron niveles elevados de transaminasas séricas, principalmente ALT, según lo que se presenta en la Tabla 4. Fueron reportados niveles elevados de ALT $\geq 3x$ ULN en dos ocasiones consecutivas con una separación de por lo menos 7 días en 8,4% de los pacientes bajo terapia con KYNAMRO (versus 0% en los pacientes bajo placebo) con 16,5% de los pacientes bajo KYNAMRO teniendo por lo menos un resultado $\geq 3x$ ULN (versus 0,8% en los pacientes bajo placebo). Los aumentos observados de ALT en el conjunto de estudios controlados por placebo, estuvieron generalmente acompañados de aumentos menores de AST y no estuvieron asociados con un aumento de la bilirrubina total, cambios en el INR o el TPT, ni por disminución de los niveles de albúmina. Después del cese de la terapia, en los pacientes en los que se había observado un aumento, las transaminasas tendieron hacia los valores del nivel inicial en un período de semanas a meses.

Tabla 4: Resultados de Transaminasas para el Conjunto de Estudios Fase 3 Controlados por Placebo

Parámetro	Estadística	Kynamro (%) (N=261)	Placebo (%) (N=129)
ALT máxima	Grado de incidencia, %		
	≥ 3 veces LSN y < 5 veces LSN	12%	1%
	≥ 5 veces LSN y < 10 veces LSN	3%	0%
	≥ 10 veces ULN	1%	0%
ALT	$\geq 3 \times$ ULN, dos resultados consecutivos (separados por al menos 7 días), %	8%	0%
AST máxima	Grado de incidencia, %		
	≥ 3 veces LSN y < 5 veces LSN	7%	1%
	≥ 5 veces LSN y < 10 veces LSN	3%	0%
	≥ 10 veces LSN	0%	0%
AST	≥ 3 veces LSN, dos resultados consecutivos (separados por al menos 7 días), %	4%	0%

Adultos: ALT LSN = 41 U/L; AST LSN = 34 U/L

Esteatosis Hepática

Los aumentos de lípidos hepáticos determinados por RMN fueron mayores en los pacientes bajo terapia de KYNAMRO que en los pacientes recibiendo placebo. Los datos de los estudios de respaldo de Fase 3 en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota y enfermedad coronaria arterial y en pacientes con alto riesgo de hipercolesterolemia mostraron después de 26 semanas de tratamiento, una mediana de aumento nominal de la fracción

lipídica del 9,6% en relación con el nivel inicial después de terapia con KYNAMRO versus un cambio nominal de 0,02% en el grupo placebo (los aumentos medios fueron 12,2% con mipomersen vs. 0,4% con placebo). El cambio máximo en la fracción lipídica fue de 46% para el grupo KYNAMRO y 28% para el grupo placebo. Sesenta y dos por ciento de los pacientes bajo KYNAMRO desarrollaron un aumento de lípidos hepáticos del 5% o mayor, versus 8% de los pacientes que recibieron placebo. En general, en los pacientes de los estudios de Fase 3 con alto riesgo de hipercolesterolemia, estos aumentos en la fracción lipídica hepática disminuyeron cuando fueron evaluados por RMN 24 semanas después de discontinuar KYNAMRO. En el estudio abierto de extensión, entre los individuos en tratamiento con KYNAMRO, con una medición basal y una a los 12 meses o posterior, el 25% tuvo un promedio de fracción de lípidos hepáticos >20% en por lo menos una ocasión.

Reacciones en el Sitio de Inyección

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas fueron reacciones en el sitio de inyección de ocurrencia en el 84% de los pacientes bajo KYNAMRO versus 33% de los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones en el sitio de inyección más comunes fueron eritema (59%), dolor (56%), hematoma (32%), prurito (29%), hinchazón (18%) y decoloración (17%). Las reacciones en el sitio de inyección resultaron en la discontinuación de KYNAMRO en el 5% de los pacientes. En el 8% de los pacientes, de los cuales todos recibían KYNAMRO, se observaron reacciones reiteradas, como eritema local, hipersensibilidad y/o prurito al momento de administrar la inyección en lugares donde se había aplicado anteriormente.

Síntomas seudogripales

Se informaron síntomas seudogripales, definidos como uno o más de los siguientes: enfermedad seudogripal, pirexia, escalofríos, mialgia, artralgia, malestar o fatiga, y se presentaron hasta dos días después de administrada la inyección. Se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibían KYNAMRO (29,9 %) comparados con quienes recibían placebo (16,3 %) en los estudios combinados de Fase 3. Los síntomas seudogripales no se presentaron con cada una de las inyecciones. Los síntomas provocaron la interrupción del tratamiento con KYNAMRO en el 2,7 % de los pacientes. En el estudio abierto y de extensión, en el cual todos los pacientes recibieron el tratamiento con KYNAMRO, el 66 % informó síntomas seudogripales, el 25 % interrumpió el tratamiento a causa de dichos síntomas y el 9 % presentó síntomas seudogripales graves.

Inmunogenicidad

En los estudios combinados de Fase 3, el 38 % de los pacientes tratados con KYNAMRO obtuvo un resultado positivo en el análisis de anticuerpos anti-KYNAMRO, durante los estudios de 6 meses. Los resultados de eficacia de los pacientes que participaron de los estudios de Fase 3 y que obtuvieron resultados positivos en el análisis de anticuerpos anti-KYNAMRO fueron similares a los obtenidos de pacientes que mantuvieron un resultado negativo en sus análisis de anticuerpos (la media del cambio porcentual en LDL-C

comparado con el nivel basal fue de -32 % para los participantes con resultados positivos de anticuerpos y de -34 % para los participantes con resultados negativos). En el estudio abierto y de extensión, aproximadamente el 72 % de los pacientes que recibieron el tratamiento con KYNAMRO obtuvieron resultados positivos en el análisis de anticuerpos anti-KYNAMRO (35 % con valores >3200). La incidencia de los síntomas seudogripales y la incidencia de la interrupción de KYNAMRO fueron más altas en los pacientes que obtuvieron un resultado positivo en los análisis de anticuerpos. Los anticuerpos frente a KYNAMRO se asociaron con concentraciones mínimas del fármaco más elevadas. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad de la prueba. Asimismo, la incidencia observada de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizadores) positivos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de la recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra KYNAMRO con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser falsa.

SOBREDOSIS

No han habido reportes de sobredosis con el tratamiento con KYNAMRO. En los estudios clínicos, los pacientes que recibieron las dosis más elevadas de KYNAMRO (300 y 400 mg, una vez por semana durante 13 semanas) experimentaron reacciones adversas similares a las experimentadas por pacientes recibiendo 200 mg una vez por semana, pero en tasas ligeramente superiores y de mayor severidad. Deben monitorearse los análisis relacionados con la función hepática. Aunque no hay información sobre el efecto de la hemodiálisis para el tratamiento de una sobredosis con mipomersen, es improbable que la hemodiálisis sea útil para el manejo de una sobredosis de mipomersen, debido a que mipomersen se encuentra altamente unido a las proteínas plasmáticas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (11) 4962-6666/2247 - Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (11) 4300-2115 - Hospital A. Posadas: (11) 4654-6648/4658-7777.

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL

Conservar en heladera (2°C - 8°C).

Mantener la jeringa dentro del estuche externo para protegerlo de la luz.

Cuando no hay refrigeración disponible, Kynamro puede ser conservado a 30°C o menos, protegido de la luz, lejos de fuentes de calor, por hasta 14 días.

No usar KYNAMRO después de la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta. Este producto no contiene conservantes; todo resto de medicamento no utilizado de la jeringa debe ser desechado en forma segura.



Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22 580.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA



Farm. Darío Leizan
M.P. 12.613
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

7823



Presentación

- caja con 1 o 4 jeringas de vidrio tipo I prellenadas, con protector de aguja, conteniendo 1,0 mL de volume extraible de Kynamro (200 mg de mipomersen sódico, en una solución transparente, incolora a ligeramente amarillenta).

Venta bajo receta

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° XXXXX

Elaborado por:

Genzyme Biosurgery

1125 Pleasant View Terrace

Ridgefield, New Jersey, Estados Unidos.

Para Genzyme Corporation

500 Kendall Street,

Cambridge, MA, 02142, Estados Unidos

Importado y distribuído en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.

Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),

Boulogne, Buenos Aires - Argentina

Tel: 011-4708-6900

e-mail: genzymear@genzyme.com

Dir. Técnico: Darío Letzen, Farmacéutico

KYNAMRO es una marca registrada de Genzyme Corporation

Ref.: 72045301A-PI (FDA-2013-01)

Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22 980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Prof. Darío Letzen
M.P. 12 615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA