



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

DISPOSICIÓN N°

1104

BUENOS AIRES, **28 ENE 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014885-14-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KYNAMRO / MIPOMERSEN SODICO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, MIPOMERSEN SODICO 200 mg, aprobada por Certificado N° 57.334.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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



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

DISPOSICIÓN N° **1104**

Que a fojas 376 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada KYNAMRO / MIPOMERSEN SODICO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, MIPOMERSEN SODICO 200 mg, aprobada por Certificado N° 57.334 y Disposición N° 7823/13, propiedad de la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 274 a 348, para los prospectos y de fojas 349 a 375, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7823/13 los prospectos autorizados por las fojas 274 a 298 y la información para el paciente autorizada por las fojas 349 a 357, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



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

DISPOSICIÓN Nº 1104

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.334 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-014885-14-5

DISPOSICIÓN Nº 1104

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1104** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.334 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: KYNAMRO / MIPOMERSEN SODICO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, MIPOMERSEN SODICO 200 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7823/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-022821-12-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 7823/13.	Prospectos de fs. 274 a 348, corresponde desglosar de fs. 274 a 298. Información para el paciente de fs. 349 a 375, corresponde desglosar de fs. 349 a 357.

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



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.334 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de...**28 ENE 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-014885-14-5

DISPOSICIÓN N°

Jfs

1104

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO



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

21 NOV 2014
[Handwritten signature]

ADVERTENCIA: RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD

KYNAMRO puede causar elevación de transaminasas. En el estudio clínico de KYNAMRO en pacientes con HFHo, 4 (12%) de los 34 pacientes tratados con KYNAMRO, en comparación con 0% de los 17 pacientes tratados con placebo, y en el estudio clínico en pacientes con HFHe Severa, 12 (31%) de los 38 pacientes tratados con KYNAMRO, en comparación con 0 (0%) de los 19 pacientes tratados con placebo, tuvieron por lo menos un aumento en la alanino aminotransferasa (ALT) $\geq 3x$ del límite superior normal (LSN). No hubo elevaciones concomitantes, clínicamente significativas, de la bilirrubina total, el cociente internacional normalizado (INR) o el tiempo de tromboplastina parcial (TTP). [ver *Advertencias y Precauciones*].

KYNAMRO también aumenta la grasa hepática, con o sin aumentos concomitantes en las transaminasas. En los estudios en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) e hiperlipidemia, el aumento medio absoluto de grasa hepática, determinado por imágenes de resonancia magnética fue de 10% después de 26 semanas de tratamiento, desde 0% a la línea de base. La esteatosis hepática es un factor de riesgo en la enfermedad hepática avanzada, incluyendo esteatohepatitis y cirrosis [ver *Advertencias y Precauciones*].

Deben medirse ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento y luego ALT y AST regularmente, como recomendado. Durante el tratamiento, retener la dosis de KYNAMRO si la ALT o la AST son $\geq 3x$ LSN. Discontinuar KYNAMRO por toxicidad hepática clínicamente significativa [ver *Dosificación y Administración y Advertencias y Precauciones*].

Debido al riesgo de hepatotoxicidad, KYNAMRO está disponible sólo a través de un programa restringido bajo Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgo denominado KYNAMRO REMS [ver *Precauciones y Advertencias*].

Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.

SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

110



PROYECTO DE PROSPECTO

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada de 1 mL contiene 189 mg de mipomersen (como mipomersen sódico 200 mg) 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 189 mg/mL de mipomersen (200 mg/mL de mipomersen sódico).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo Farmacoterapéutico: Otros agentes modificadores de lípidos

Código ATC: C10A X11

INDICACIONES

KYNAMRO está indicado como adyuvante a las medicaciones reductoras de lípidos y la dieta para reducir la lipoproteína colesterol de baja densidad (LDL-C), la apolipoproteína B (apo B), el colesterol total (CT), y la lipoproteína colesterol no de alta densidad (no-HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) y en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota severa (HFHe Severa).

Limitaciones de Uso

- El efecto de KYNAMRO sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular no ha sido determinado.
- La seguridad y eficacia de KYNAMRO como un adyuvante a la aféresis de LDL no han sido establecidas; por lo tanto, el uso de KYNAMRO como un adyuvante de la aféresis de LDL no está recomendado.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Descripción

KYNAMRO (mipomersen sódico) inyección, 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.

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)

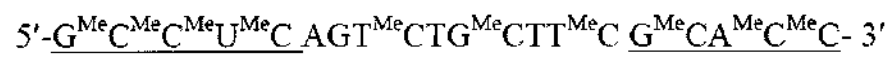
Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.

SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

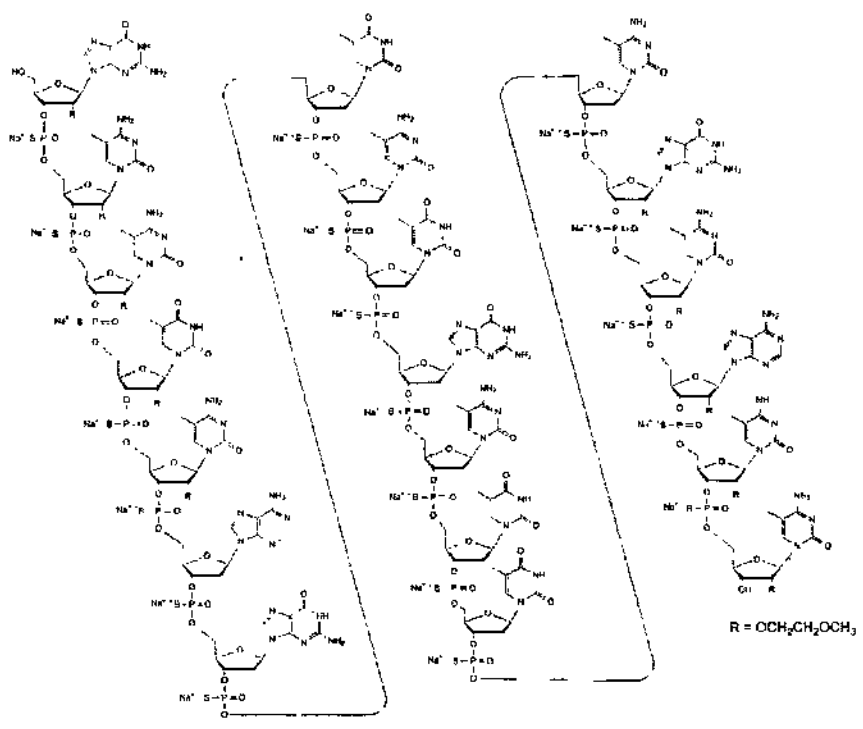
resultando en la degradación del ARNm a través de vías mediadas por enzimas o por interrupción de la función del ARNm sólo a través de su unión.

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



donde los residuos subrayados son nucleósidos (2'-O-(2-metoxietil) nucleósidos; 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}.

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 una medicina oligonucleótida antisentido focalizada 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 por los pares de base de Watson y Crick. La hibridización de mipomersen sódico al cognado del ARNm resulta en una degradación de la ARNasa H-mediada del cognado del ARNm de esa manera inhibiendo la transcripción de la proteína apo B-100.


Farm. Darío Letzen
 Co-Director Técnico
 Genzyme de Argentina S.A.


SERGIO NAVARRO HUFENBACH
 APODERADO LEGAL
 GENZYME DE ARGENTINA S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO

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 cinomolgo. 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 de base de par 3249-3268 (bp) relativo a la secuencia del GenBank número de acceso NM_000384.1.

Propiedades Farmacodinámicas

Farmacodinamia

Efectos Cardíacos en ECG

A la concentración de 0,38 veces la C_{máx} 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 pico de mipomersen se alcanzan típicamente en 3-4 horas. La biodisponibilidad plasmática estimada de mipomersen luego de administración subcutánea, para un rango de dosis de 50 mg a 400 mg, relativa a la administración intravenosa, varió desde 54% a 78%.

Distribución

Mipomersen está altamente ligado a las proteínas plasmáticas (≥ 90%) a concentraciones clínicamente relevantes (1-8 µg/mL). Mipomersen tiene una vida media de distribución plasmática de aproximadamente 2 a 5 horas.

Con una dosificación de una vez por semana, los niveles plasmáticos mínimos aumentan con el tiempo y alcanzan el estado de equilibrio, típicamente dentro de los 6 meses.

Metabolismo

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

Excreción

La eliminación de mipomersen involucra tanto el metabolismo en tejidos como la excreción, principalmente en orina. Tanto mipomersen y los metabolitos oligonucleótidos putativos más cortos fueron identificados en orina humana. La recuperación en orina en humanos fue limitada

Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.

SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

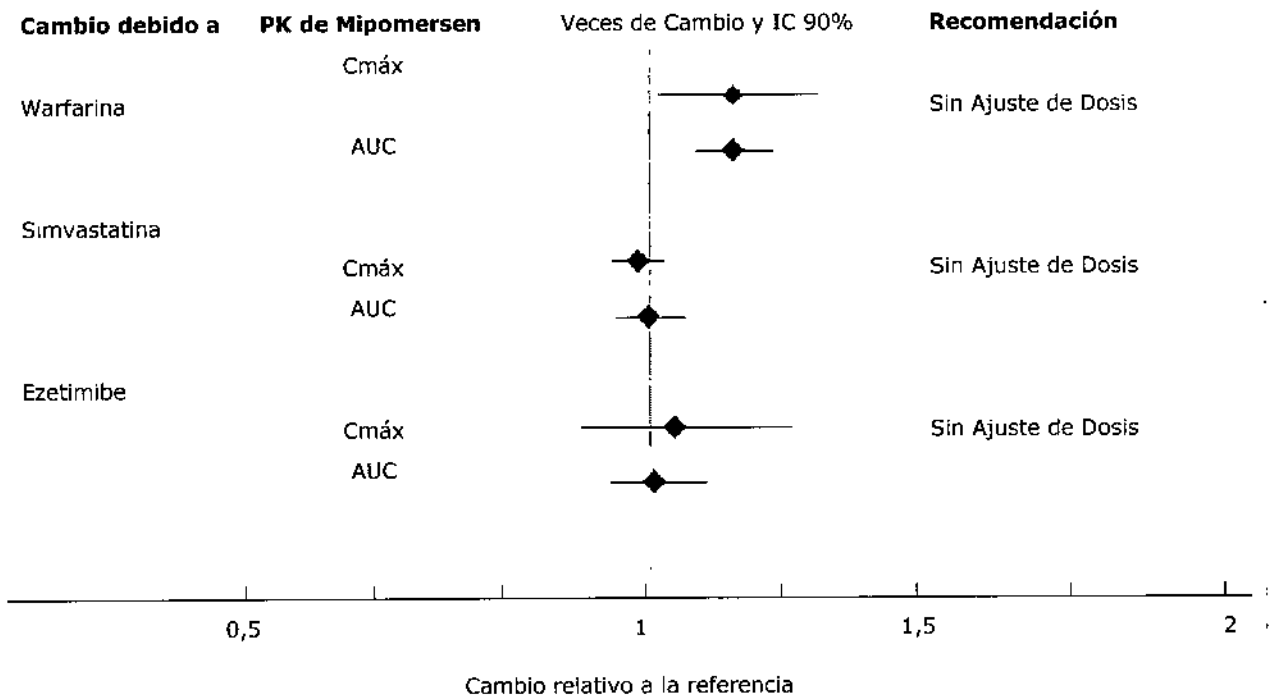
PROYECTO DE PROSPECTO

con menos del 4% dentro de la 24 horas post-dosis. Luego de administración subcutánea, la vida media de eliminación para mipomersen es aproximadamente 1 a 2 meses.

Interacción con Fármacos

No se reportaron interacciones farmacocinéticas relevantes entre mipomersen y warfarina, o entre mipomersen simvastatina o ezetimibe. Los resultados de los estudios se resumen en las Figuras 1 y 2.

Figura 1. Impacto de Otros Fármacos sobre la Farmacocinética de Mipomersen

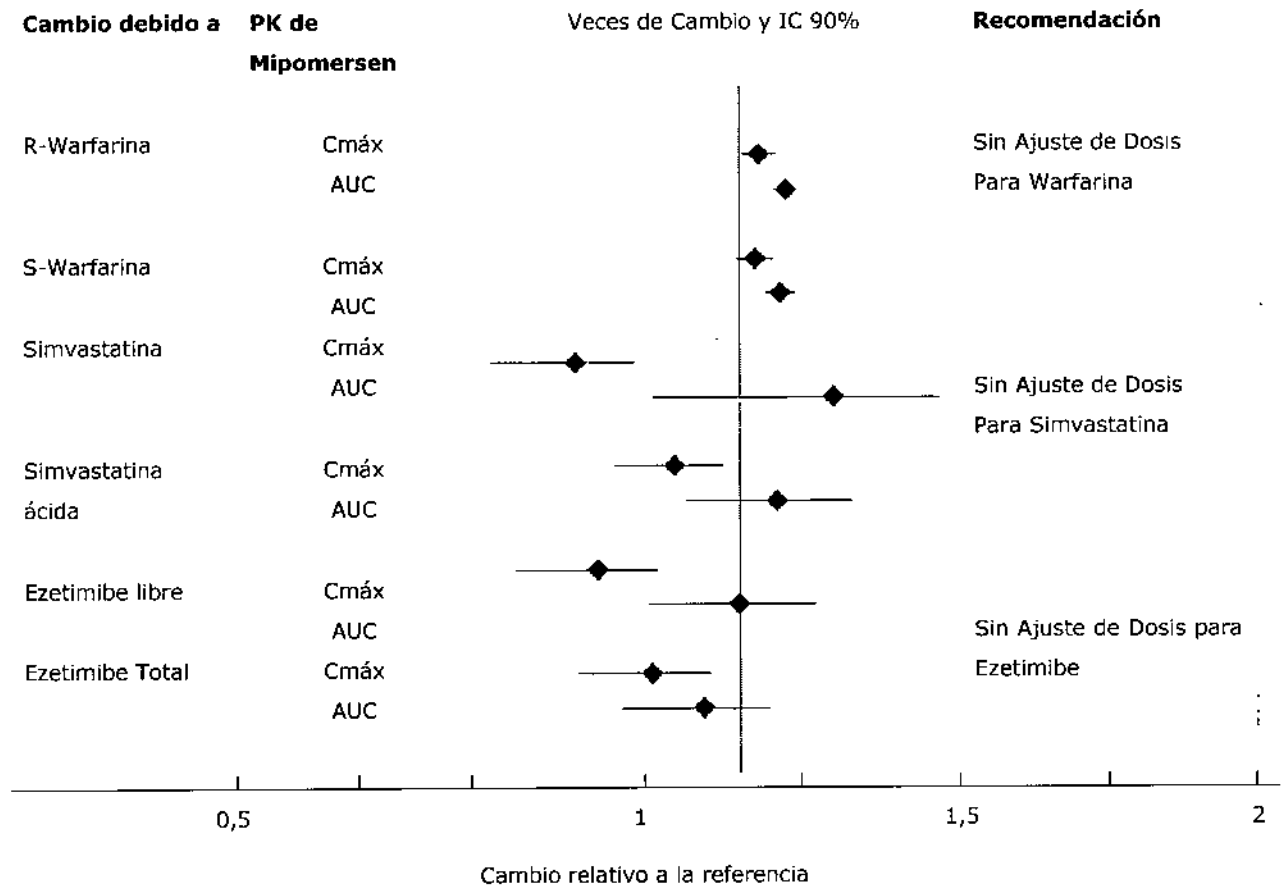



Farm. Darío Letzen
 Co-Director Técnico
 Genzyme de Argentina S.A.


SERGIO NAVARRO HUFENBACH
 APODERADO LEGAL
 GENZYME DE ARGENTINA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

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



Poblaciones Específicas

Deterioro Renal

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

Deterioro Hepático

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

Datos Preclínicos de Seguridad

Farmacología Animal y/o Toxicología

Los órganos principales blanco de la patología por mipomersen son los riñones y el hígado que representan la mayor distribución del compuesto, y exhiben cambios microscópicos que reflejan absorción celular en macrófagos. El efecto toxicológico más extendido de mipomersen es un espectro de cambios inflamatorios en numerosos órganos, incluyendo infiltrados celulares linfohistiocíticos y aumentos en el peso de los órganos linfoides, asociados con aumentos en plasma de citoquinas y quimiocinas y aumentos en la IgG sérica total. En un estudio crónico en

Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.

SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

30/03/2017



PROYECTO DE PROSPECTO

monos, fue evidente la hiperplasia íntima multifocal con infiltrados inflamatorios mezclados en los lechos vasculares en 2 de 6 monos tratados durante 12 meses con 30 mg/kg/semana con un nivel de no observación de efectos adversos (NOAEL, por sus siglas en inglés) de 10 mg/kg/semana (aproximadamente igual a las exposiciones clínicas anticipadas para una dosis de 200 mg/semana en base a la comparación de áreas de superficie corporal entre las especies).

Datos de Eficacia y Seguridad Clínica

Estudios Clínicos

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo)

La seguridad y eficacia de KYNAMRO, administrado semanalmente a 189 mg de mipomersen (200 mg como mipomersen sódico) por inyección subcutánea, como adyuvante de las medicaciones reductoras de lípidos en individuos con HFHo fueron evaluadas en un estudio multinacional, randomizado (34 KYNAMRO; 17 placebo), controlado por placebo de 26 semanas en 51 pacientes con HFHo. Un diagnóstico de HFHo funcional fue definido por la presencia de por lo menos uno de los siguientes criterios clínicos o de laboratorio: (1) historia de pruebas genéticas confirmando 2 alelos mutados en el locus del gen LDLr, o (2) historia documentada de LDL-C >500 mg/dL, no tratado y por lo menos uno de los criterios (a) xantoma tendinoso y/o cutáneo previo a la edad de 10 años o (b) documentación de LDL-C elevado > 190 mg/dL previo a terapia reductora de lípidos consistente con HFHe en ambos padres. En el caso de que uno de los padres no se encuentre disponible, es aceptable la historia de enfermedad coronaria arterial en un pariente de primer grado del padre no disponible, si masculino, menor de 55 años o, si femenino, menor de 60 años.

Las características demográficas de línea de base estuvieron bien equilibradas entre los pacientes bajo KYNAMRO y bajo placebo. La edad media fue de 32 años (rango 12 a 53 años), el índice de masa corporal (IMC) medio fue 26 kg/m², 43% eran hombres y la mayoría (75%) caucásicos. En 50 de 51 pacientes (98%), los antecedentes de la terapia máxima tolerada de medicación reductora de lípidos incluyó estatinas. En total, 44 de los 50 (88%) pacientes se encontraban bajo la dosis máxima de terapia de estatinas con o sin otras medicaciones reductoras de lípidos. Treinta y ocho de los 50 (76%) pacientes también estaban tomando por lo menos otra medicación reductora de lípidos, prevalentemente ezetimibe [37 de 50 (74%) pacientes]; los pacientes no se encontraban en aféresis de LDL. Ochenta y dos por ciento del grupo KYNAMRO y 100% del grupo placebo completaron el punto final de eficacia a la semana 28. Los eventos adversos contribuyeron a la discontinuación prematura de cuatro pacientes, todos en el grupo KYNAMRO [ver *Reacciones Adversas*].

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

El punto final de eficacia fue el porcentaje de cambio en LDL-C desde la línea de base a la Semana 28. A la Semana 28, la media y mediana de porcentaje de cambio en LDL-C desde la línea de base fueron -25% (p<0,001) y -19%, respectivamente, para el grupo KYNAMRO. La media y mediana de diferencia de tratamiento con el placebo fue -21% [intervalo de confianza (IC) de 95%: -33, -10] y -19%, respectivamente. Los cambios en lípidos y lipoproteínas en el punto final de eficacia a la Semana 28 se presentan en la Tabla 1.

Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.

SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APOCERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

1307



PROYECTO DE PROSPECTO

Tabla 1: Respuesta al Agregado de KYNAMRO a la Medicación Reductora de Lípidos Máxima Tolerada en Pacientes con HFHo.

	KYNAMRO n = 34	Placebo n = 17	
Media de LDL-C (mg/dL) de Línea de Base (rango)	439 (190, 704)	400 (172, 639)	
Parámetro (mg /dL)	Porcentaje Medio o Mediano de Cambio desde la Línea de Base al Final del Tratamiento*		Media o Mediana (IC 95%) de 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)

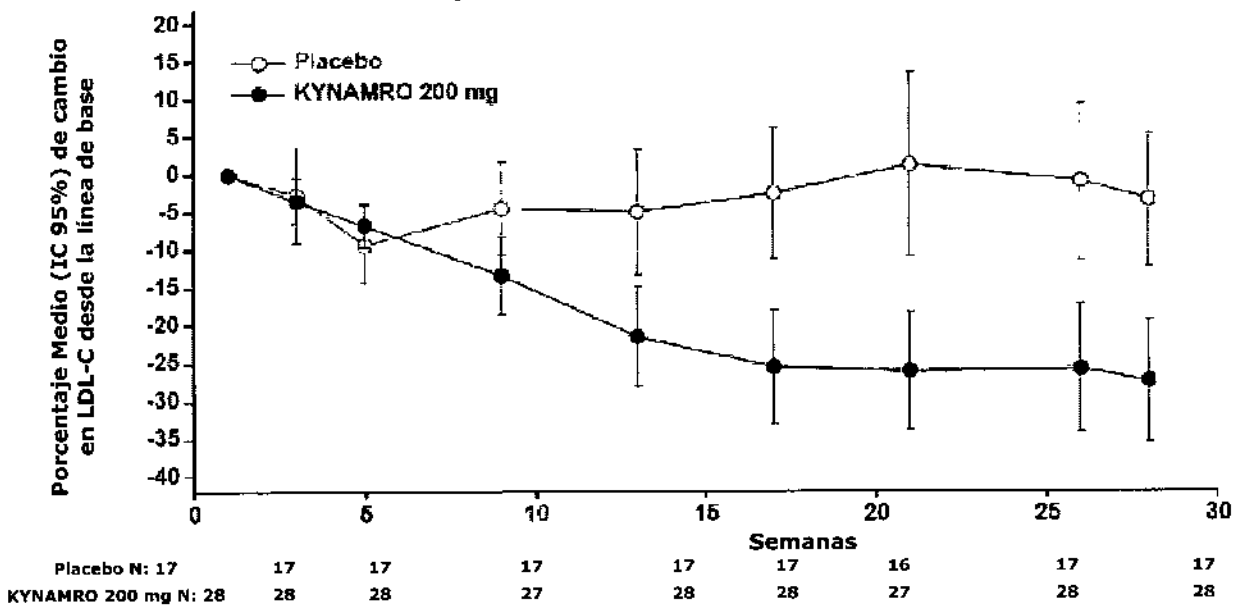
† Denota diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en el método pre-especificado de control de acceso para controlar el error Tipo I entre los puntos finales primarios y secundarios.

‡ 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 porcentajes de cambio en LDL-C desde la línea de base con KYNAMRO fueron variables entre individuos con HFHo fluctuando desde un aumento de 2% a una reducción de 82%. Los porcentajes de cambio en LDL-C desde la línea de base en el grupo placebo fluctuaron desde un aumento de 43% a una reducción del 33%. Los porcentajes medios de cambio en LDL-C a través del tiempo se presentan en la Figura 3.

Figura 3: Porcentajes Medios de Cambio en LDL-C en Pacientes con HFHo (Población que Completo el Estudio).



Placebo N: 17 17 17 17 17 17 16 17 17
 KYNAMRO 200 mg N: 28 28 28 27 28 28 27 28 28

[Signature]
Farm. Darío Letzen
 Co-Director Técnico
 Genzyme de Argentina S.A.

[Signature]
SERGIO NAVARRO HUFENBACH
 APODERADO LEGAL
 GENZYME DE ARGENTINA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota Severa (HFHe Severa)

La seguridad y eficacia de KYNAMRO, administrado semanalmente a 189 mg de mipomersen (200 mg como mipomersen sódico) por inyección subcutánea, como adyuvante de las medicaciones reductoras de lípidos en individuos con HFHe Severa fueron evaluadas en un estudio randomizado (39 KYNAMRO; 19 placebo), doble ciego, controlado por placebo de 26 semanas en 58 pacientes con HFHe Severa, definida como LDL-C \geq 5,1 mmol/L con enfermedad cardíaca coronaria (CHD) conocida, o LDL-C \geq 7,8 mmol/L en ausencia de CHD. Los pacientes estaban bajo dieta reducida en lípidos, con peso estable, y bajo terapia máxima hipolipemiente tolerada, cumplían los criterios de aféresis de LDL-C.

El punto final primario de eficacia fue el porcentaje de cambio en LDL-C desde la línea de base a la Semana 28 (2 semanas después de la última dosis de mipomersen).

Los puntos finales secundarios incluyeron el porcentaje de cambio desde la línea de base de la apolipoproteína B, la lipoproteína colesterol no de alta densidad (no-HDL-C), y el CT. Otros puntos finales incluyeron los cambios desde la línea de base para TG, Lp(a), lipoproteína colesterol de muy baja densidad, apolipoproteína A1, lipoproteína colesterol de alta densidad (HDL-C).

El porcentaje medio de cambio del LDL-C de -36% (IC 95% -51,3; -15,3) en los pacientes mipomersen fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$) comparado con el porcentaje medio de cambio de +13% para el placebo (IC 95% -10,8 a 35,8) en los pacientes placebo. Esto corresponde a una reducción absoluta de -2,62 mmol/L (de 7,5 mmol/L a 4,53 mmol/L) y de 0,38 mmol/L (de 6,46 mmol/L a 6,84 mmol/L) en los pacientes mipomersen y placebo, respectivamente. Los cambios en apolipoproteína B, CT, no-HDL-C y Lp(a) fueron espejo de estos hallazgos.

En 79% de los pacientes bajo mipomersen se observó una disminución del LDL-C $>$ 15% en comparación con un 17% de pacientes bajo placebo. Lo que es más, 10 (25,6%) de los pacientes bajo mipomersen tuvieron una disminución del LDL-C $>$ 50%, 6 (15,4%) alcanzaron el nivel objetivo de LDL-C $<$ 2,6 mmol/L ($<$ 100 mg/dL) y 3 (7,7%) alcanzaron niveles de LDL-C $<$ 1,8 mmol/L ($<$ 70 mg/dL); ningún paciente bajo placebo experimentó una reducción de semejante magnitud en los niveles de LDL-C (Figura 4).



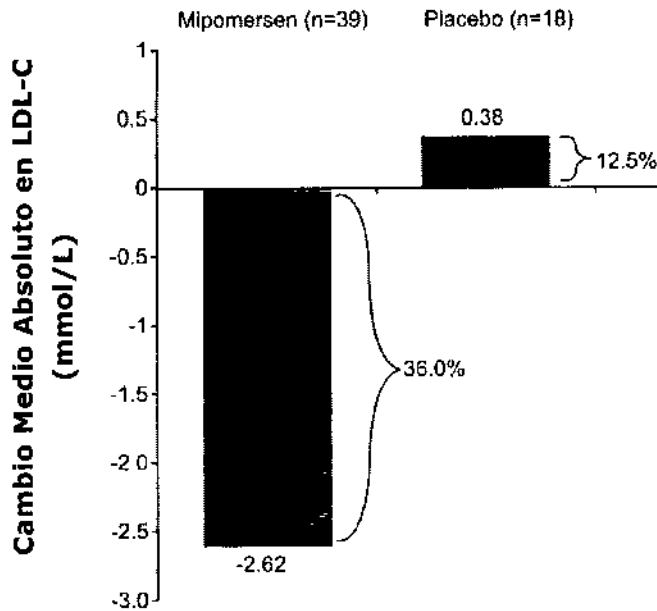
Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.



SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

Figura 4. Reducción Media Absoluta en el LDL-C (valor más cercano a 2 semanas después de la finalización del tratamiento de estudio)



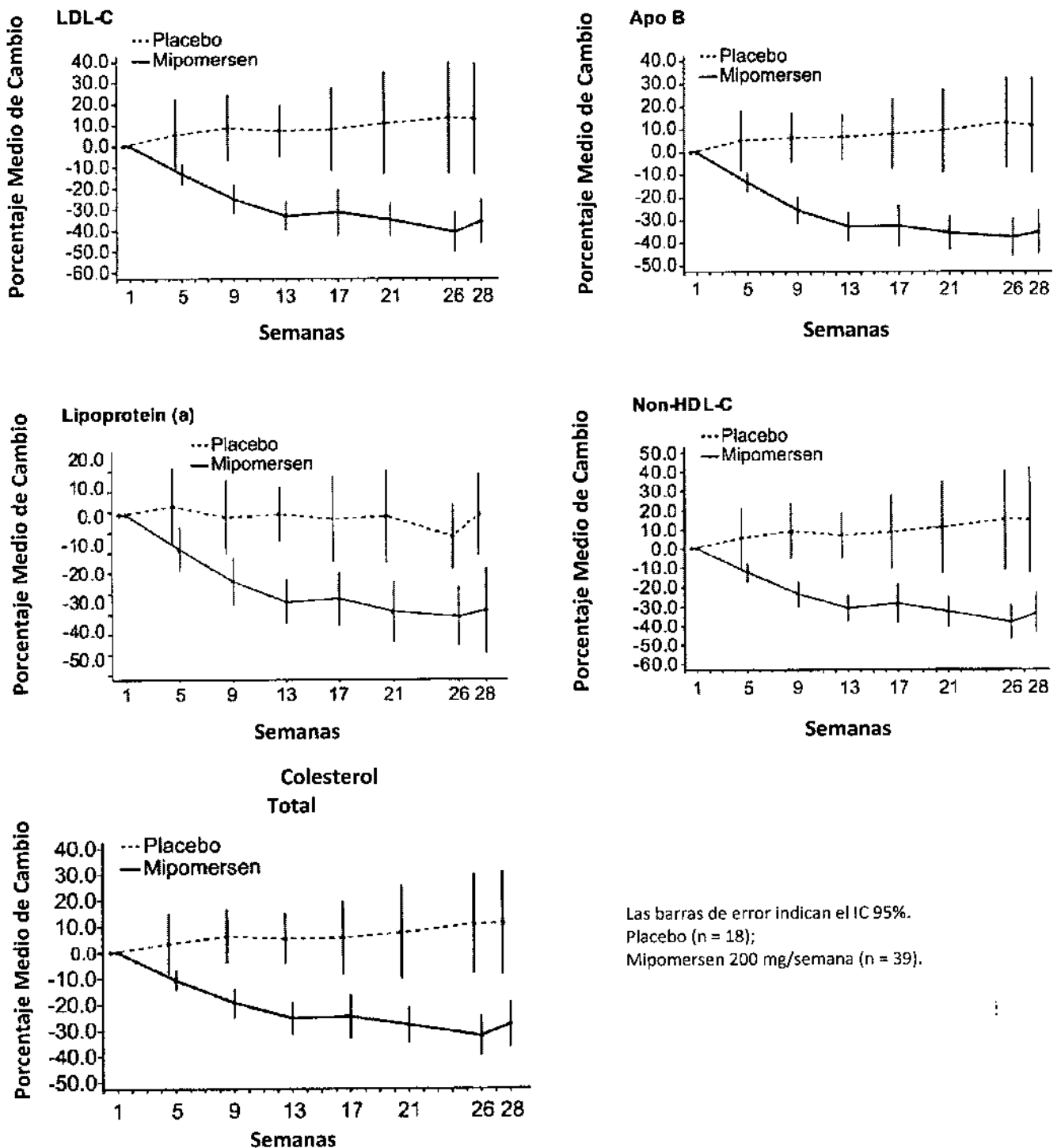
Mipomersen resultó en una reducción de la apolipoproteína B (ApoB) de 35,9% (IC 95%, -43,3;-28,4) en comparación con un cambio de 11,4 (IC95%-6,9; 29,7) con el placebo, en una reducción Colesterol Total del 28,3% (IC 95%, -34,9;-21,7) en comparación con un cambio de 11,2 (IC95% -6,2; 28,5) con el placebo y una reducción de la lipoproteína(a) [Lp(a)] de 33% (IC 95%, -43,3;-22,0) en comparación con 1,5% (IC 95%, -14,3; -11,3) de reducción con placebo (Figura 5).

Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.

SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

Figura 5: Porcentaje Medio de Cambio Lipídico desde la Línea de Base a la Semana 28



Todos los pacientes experimentaron por lo menos un evento adverso durante el tratamiento. Los eventos adversos más comunes fueron reacciones leves a moderadas en el sitio de inyección, representando el 79% de los eventos adversos (dolor, 59%; eritema, 56%; prurito, 33%) generalmente remitiendo dentro de 2 a 3 días. Síntomas simil gripe fueron los segundos eventos adversos más comunes y ocurrieron en 46% de los pacientes en el grupo mipomersen y 21% en


Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.


SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

el grupo placebo. La aparición de los síntomas símil gripe generalmente se observó tempranamente en el tratamiento.

Doce pacientes (31%) en el grupo mipomersen y ningún paciente del grupo placebo tuvieron ALT y/o AST $\geq 3 \times$ LSN. Ningún paciente tuvo aumento significativo de bilirrubina u otras anomalías de la función hepática. Las IRMs realizadas post-línea de base por causa en 7 de los 12 pacientes bajo mipomersen revelaron aumento del contenido de grasa hepática

POSOLOGÍA 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 por inyección subcutánea.

KYNAMRO es solamente para uso subcutáneo. No debe administrarse intramuscularmente o intravenosamente.

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.

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.



Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.



SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

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).

Tabla 2: Monitoreo para Pacientes con Transaminasas Elevadas

ALT o AST	RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO Y MONITOREO*
$\geq 3x$ y $< 5x$ LSN	<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 $< 3x$ LSN, de reiniciar KYNAMRO, considerar un monitoreo más frecuente de las pruebas hepáticas.
$\geq 5x$ LSN	<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. • Una vez que las transaminasas hayan regresado a $< 3x$ LSN, de reiniciar KYNAMRO, considerar un monitoreo más frecuente de las pruebas hepáticas.

* 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 símil gripe), aumentos de bilirrubina $\geq 2x$ 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 embriofetal fueron realizados en ratones a dosis de 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.

Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.

SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.



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.

La administración subcutánea dosis de 7, 35, 70 mg/kg/semana de mipomersen sódico a ratas preñadas desde el día 6 de gestación hasta el destete al día 20 de lactación, resultó en una disminución de la tasa de sobrevivencia de las crías a la dosis de 70 mg/kg/semana, 3 veces la exposición de la dosis terapéutica de 200 mg/semana, en base a la comparación de la superficie de área entre especies. Las disminuciones dosis relacionadas de los pesos corporales de las crías, reflejos y fuerza de agarre deteriorados fueron observados a 35 mg/kg/semana (2 veces la dosis humana anticipada). Los niveles de mipomersen en leche de rata fueron muy bajos ($\leq 0,92$ $\mu\text{g/mL}$ a la dosis subcutánea de hasta 70 mg/kg/semana). Debido a la pobre biodisponibilidad oral del mipomersen sódico, se consideró improbable que estos bajos niveles de exposición por leche afectaran adversamente a las crías durante la lactación.

Madres en 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 70 mg/kg/semana. Se espera que la biodisponibilidad oral sea menor el 10%. Sin embargo, no puede excluirse la existencia de riesgo para los recién nacidos/ infantes, por lo tanto debe ejercerse precaución 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 media de edad fue de 31 años y el pacientes 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.

Farm. Darlo Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.

SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

La esteatosis hepática también fue reportada como 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

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

Contracepción

Las mujeres con potencial de gestación deben utilizar un método contraceptivo 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:

- Deterioro hepático moderado o severo (puntuación Child-Pugh B o C) o enfermedad hepática activa, incluyendo aumentos persistentes no explicados 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 descrito debajo. 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 y HFHe Severa debido a su tamaño y duración, pudieran detectar este resultado adverso, (ver Estudios Clínicos).

PROYECTO DE PROSPECTOAumento de Transaminasas

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 $\geq 3x$ LSN, 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 $\geq 5x$ LSN.

En el estudio clínico en pacientes con HFHe Severa, 12 (31%) de los 38 pacientes tratados con KYNAMRO, en comparación con 0 (0%) de los 19 pacientes tratados con placebo, tuvieron por lo menos un aumento en la alanino aminotransferasa (ALT) $\geq 3x$ del límite superior normal (LSN).

Debe determinarse un panel 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 esta contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado o severo, o enfermedad hepática activa, incluyendo aumentos persistentes no explicados de las transaminasas séricas. Si los resultados de las pruebas hepáticas de línea de base con anormales, considerar iniciar KYNAMRO después de un apropiado abordaje y cuando las anomalías de línea de base están explicadas 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, náusea, vómitos, dolor abdominal, fiebre, ictericia, letargo o síntomas similar gripe), aumentos en bilirrubina $\geq 2x$ LSN, o enfermedad hepática activa, discontinuar el tratamiento con KYNAMRO e identificar la causa probable.

Esteatosis Hepática

KYNAMRO aumenta la grasa hepática (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 (IRM) 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 bebida alcohólica por día.



Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.



SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

Debe tenerse precaución cuando se utiliza KYNAMRO con otras medicaciones con potencial conocido de hepatotoxicidad, por ejemplo, isotretinoína, amiodarona, acetaminofeno (>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.

Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgo (KYNAMRO REMS)

Debido al riesgo de hepatotoxicidad, KYNAMRO está disponible a través de un programa limitado bajo Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgo, denominado KYNAMRO REMS. Bajo KYNAMRO REMS solamente proveedores de salud certificados podrán prescribir KYNAMRO con distribución a través de farmacias. Para mayor información llamar por teléfono al (11) 4708-6900.

Reacciones en el Sitio de Inyección

Reacciones en el sitio de inyección fueron reportadas en 84% de los pacientes bajo terapia con KYNAMRO. Estas reacciones locales consisten típicamente de una o más de las siguientes: eritema, dolor, hipersensibilidad, prurito e hinchazón local. Las reacciones en el sitio de inyección ocurren con todas las inyecciones pero resultaron en la discontinuación de la terapia en 5% del conjunto de pacientes de los estudios 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 símil Gripe

Los síntomas símil gripe fueron reportados en 30 % de los pacientes bajo terapia con KYNAMRO e incluyen uno o más de los siguientes: enfermedad símil gripe, pirexia, escalofríos, mialgia, artralgia, malestar o fatiga. Los síntomas símil gripe, 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 con determinado por el INR, TTPa y TP.



Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.



SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

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 del piel/subcutis en ratones macho.

En un estudio de carcinogenicidad en ratas, mipomersen sódico fue administrado subcutáneamente durante 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/subcutis 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/subcutis 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 Reversa Bacteriana (Ames), y el ensayo in vitro de citogenética usando línea celular de linfoma, y el ensayo in vivo de micronúcleo en ratón.

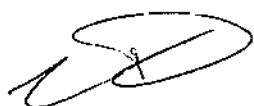
Mipomersen no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratones a dosis de hasta 87,5 mg/kg/semana (2 veces la exposición clínica a las dosis de 200 mg/semana, en base a la comparación de superficies de áreas entre especies).

RECOMENDACIONES A SER BRINDADAS AL PACIENTE

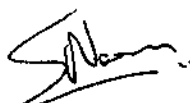
Informar al paciente respecto de:

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 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 náusea, vómitos, fiebre, anorexia, fatiga, ictericia, orina oscura, prurito o dolor abdominal.



Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.



SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

KYNAMRO REMS (ver Precauciones y Advertencias)

- KYNAMRO se encuentra disponible sólo a través de un programa denominado KYNAMRO REMS y por lo tanto solamente a través de farmacias certificadas que se encuentran enroladas en el programa. Información adicional puede ser obtenida llamando al (11) 4708-6900.

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 símil gripe (ver Precauciones y Advertencias)

- Síntomas símil gripe han sido reportados en pacientes recibiendo KYNAMRO.
- Los síntomas símil gripe generalmente ocurren 2 días después de la inyección e incluyen uno o más de lo siguiente: enfermedad símil gripe, 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 una profesional de la salud calificado sobre la técnica adecuada para la administración de inyecciones subcutáneas, incluido el uso de 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 instrumentar 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.



Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.



SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

- 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

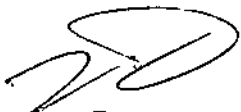
Como los estudios clínicos son llevados a cabo bajo condiciones ampliamente variables, la tasa de reacciones adversas observadas con un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas de estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas de reacciones adversas observadas en 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 mediana 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. Un total de 46 individuos con HFHe Severa fue expuesto a KYNAMRO durante por los menos 6 meses y 9 durante por los menos 24 meses y 5 durante por lo menos 4 años.

Dieciocho por ciento 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 símil gripe (2,7%), aspartato aminotransferasa aumentada (2,3%) y pruebas funcionales hepáticas anormales (1,5%).

Reacciones Adversas Comunes

La tabla 2 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.



Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.



SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

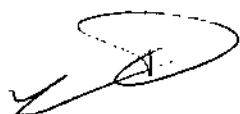
PROYECTO DE PROSPECTO

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

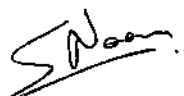
Clase de Sistema de Órganos Término Preferido	Grupo de Tratamiento	
	KYNAMRO (%) (N=261)	Placebo (%) (N=129)
Total de Pacientes con Eventos	95%	85%
Trastornos cardíacos	9%	6%
Angina pectoris	4%	2%
Palpitaciones	3%	0%
Trastornos Gastrointestinales	30%	29%
Nausea	14%	8%
Vómitos	4%	2%
Dolor abdominal	3%	1%
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	87%	47%
Reacciones en el sitio de inyección*	84%	33%
Fatiga	15%	8%
Enfermedad simil influenza	13%	3%
Pirexia	8%	3%
Escalofríos	6%	1%
Edema periférico	5%	2%
Trastornos Hepatobiliares	9%	5%
Esteatosis hepática	7%	2%
Investigaciones	30%	15%
Alanino aminotransferasa aumentada	10%	1%
Aspartato aminotransferasa aumentada	6%	2%
Pruebas funcionales hepáticas anormales	5%	1%
Enzimas hepáticas aumentadas	3%	1%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	26%	26%
Dolor en extremidad	7%	3%
Dolor musculoesquelético	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. Sarpullido en el sitio de inyección. Temperatura en el sitio de inyección. Induración en el sitio de inyección. Reacción de recuerdo 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, neoplasmas (benignos y malignos) fueron reportados en el 4% de los pacientes bajo KYNAMRO y 0% de los pacientes recibiendo placebo. Adicionalmente, 9%



Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.



SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

de los pacientes bajo KYNAMRO y 3% de los pacientes recibiendo placebo desarrollaron proteinuria 1+ o mayor, como medida por varilla de inmersión al final del estudio.

En el estudio de extensión a rótulo abierto, 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. Niveles elevados de ALT $\geq 3x$ LSN fueron reportados 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 $\geq 3x$ LSN (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 de línea de base en un período de semanas a meses.

Tabla 3: 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, %		
	$\geq 3 \times$ LSN y $< 5 \times$ LSN	12%	1%
	$\geq 5 \times$ LSN y $< 10 \times$ LSN	3%	0%
	$\geq 10 \times$ LSN	1%	0%
ALT	$\geq 3 \times$ LSN, dos resultados consecutivos (separados por al menos 7 días), %	8%	0%
AST máxima	Grado de incidencia, %		
	$\geq 3 \times$ LSN y $< 5 \times$ LSN	7%	1%
	$\geq 5 \times$ LSN y $< 10 \times$ LSN	3%	0%
	$\geq 10 \times$ LSN	0%	0%
AST	$\geq 3 \times$ 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 en grasa hepática determinados por IRM fueron mayores en los pacientes bajo terapia de KYNAMRO que en los pacientes recibiendo placebo. Los datos de los estudios de sustento 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 grasa del 9,6% en relación con la línea de base 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

Farm. Darlo Letzen
 Co-Director Técnico
 Genzyme de Argentina S.A.

SERGIO NAVARRÓ HUFENBACH
 APODERADO LEGAL
 GENZYME DE ARGENTINA S.A.

máximo en la fracción grasa 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 grasa hepática 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 de grasa hepática disminuyeron cuando evaluados por IRM 24 semanas después del cese de KYNAMRO. En el estudio de extensión a rótulo abierto, entre los individuos bajo KYNAMRO, con una medición a la línea de base y una a los 12 meses o posterior, 25% tuvieron un promedio de fracción de grasa hepática >20% en por lo menos una ocasión.

Reacciones en el Sitio de Inyección

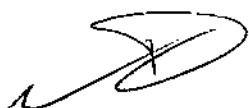
Las reacciones adversas más comúnmente reportadas fueron reacciones en el sitio de inyección de ocurrencia en el 84% de los pacientes bajo KYNAMRO versus 33% de los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones en el sitio de inyección más comunes fueron eritema (59%), dolor (56%), hematoma (32%), 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. Reacciones de recuerdo, consistiendo en eritema local, hipersensibilidad y/o prurito en los sitios de inyección previos cuando se administraron las inyecciones subsecuentes, se observaron en 8% de los pacientes, todos bajo KYNAMRO.

Síntomas símil gripe

Síntomas símil gripe, definidos como uno de los siguientes: enfermedad símil gripe, pirexia, escalofríos, mialgia, artralgia, malestar o fatiga y ocurriendo dentro de los 2 días de la inyección, fueron reportados en el conjunto de estudios de Fase 3 más frecuentemente en los pacientes bajo KYNAMRO (29,9%) que en los pacientes bajo placebo (16,3%). Los síntomas símil gripe no se produjeron con todas las inyecciones. Los síntomas símil gripe resultaron en la discontinuación de KYNAMRO en 2,7% de los pacientes. En el estudio de extensión a rótulo abierto, en el cual todos los pacientes se encontraban bajo terapia con KYNAMRO, 66% reportaron síntomas símil gripe, 25% discontinuaron el tratamiento debido a síntomas símil gripe y 9 % experimentaron síntomas símil gripe severos.

Inmunogenicidad

En el conjunto de estudios de Fase 3, 38% de los pacientes tratados con KYNAMRO fueron positivos para anticuerpos anti-KYNAMRO durante los estudios de 6 meses. Los resultados de eficacia de los estudios de Fase 3 para los pacientes que fueron positivos para anticuerpos anti-KYNAMRO fueron similares al de los pacientes que permanecieron negativos para anticuerpos (el porcentaje medio de cambio de LDL-C desde la línea de base fue -32% para los participantes positivos para anticuerpos y -34% para los negativos para anticuerpos). En el estudio de extensión a rótulo abierto, aproximadamente 72% de los pacientes bajo terapia con KYNAMRO fueron positivos para anticuerpos anti-KYNAMRO (35% con títulos >3200). La incidencia de los síntomas símil gripe y la incidencia de la discontinuación de KYNAMRO fueron mayores en los pacientes anticuerpo positivos. Los anticuerpos anti-KYNAMRO fueron asociados con niveles mínimos mayores del fármaco. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad para anticuerpos



Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.



SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO

(incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede ser influida por varios factores incluyendo la metodología de ensayo, la manipulación de las muestras, el tiempo de recolección de las muestras, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos anti-KYNAMRO con la incidencia de anticuerpos para otros fármacos puede ser engañosa.

SOBREDOSIS

No han habido reportes de sobredosis con el tratamiento con KYNAMRO. En los estudios clínicos, los pacientes recibiendo 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 las pruebas hepáticas. 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 o por debajo de 30°C, protegido de la luz, lejos de fuentes de calor, por hasta 14 días.

Vida útil: 18 meses

No usar KYNAMRO después de la fecha de vencimiento indicada en el rotulado. Este producto no contiene conservantes; cualquier cantidad de fármaco no utilizado remanente en el vial después de extracción de 1 mL para inyección, debe ser descartado en forma segura.

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° 57.334


Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.


SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO

Elaborado por:

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

Para Genzyme Corporation

500 Kendall Street,
Cambridge, MA, 02142
EE.UU.

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. L. Otero, Farmacéutica

Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.

SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

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
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.
- Dígale 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) o con hipercolesterolemia familiar heterocigota severa para reducir:

- Colesterol LDL (malo)
- Colesterol total





PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- 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.

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?



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- 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.
- Náusea
- Dolor de cabeza

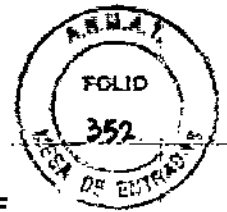
Dígale a su médico cualquier efecto secundario que le cause molestia o que no desaparece.

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

Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.

SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

1105



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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 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:

Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.

SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

1104



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- 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).

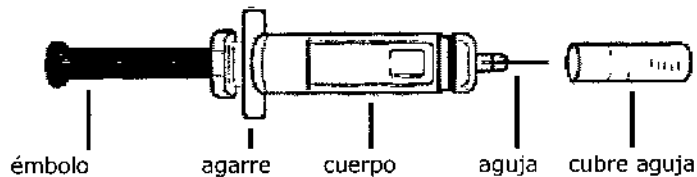
Elementos necesarios para la inyección de KYNAMRO

- **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".

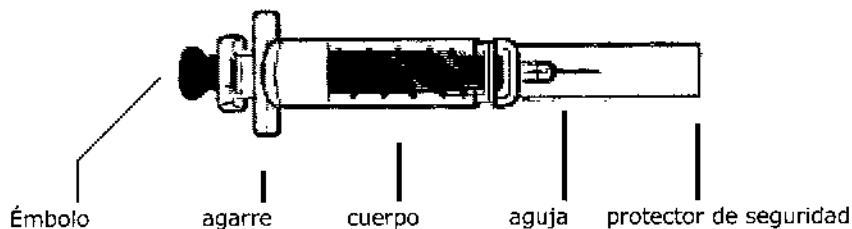
PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Antes de su uso

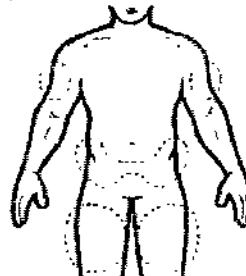


Después de su uso



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.



- Paso 3. Limpie el sitio de inyección**

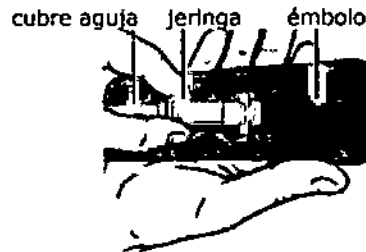
PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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.



Paso 5. INYECTAR - Retirar el cubreaguja

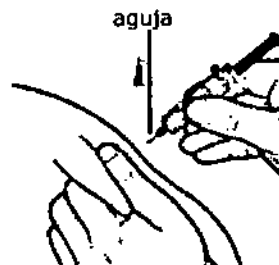
Tirar del cubreaguja fuera de la jeringa evitando doblar la aguja. **NOTA:** agarre el cuerpo de la jeringa con una mano como si fuera un lápiz o un dardo. **No toque la aguja.**



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.

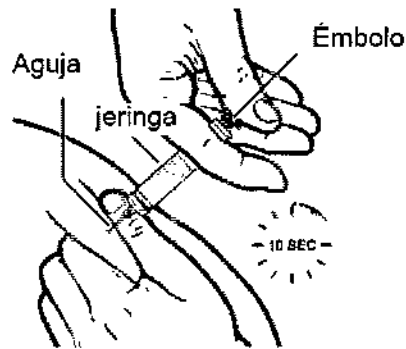


Paso 7. Lentamente, en un período de por lo menos 10 segundos, presione el émbolo con su

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

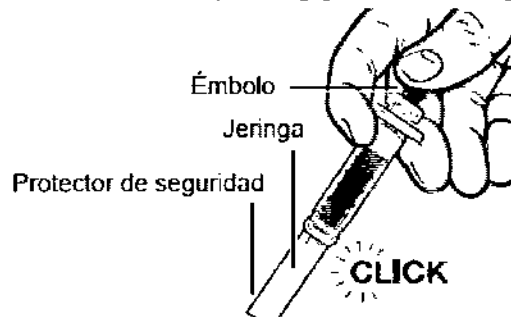
pulgar hasta que la jeringa esté vacía.

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 frote 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

- 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.

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- 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

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. L.Otero, Farmacéutica


KYNAMRO es una marca registrada de Genzyme Corporation

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

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



Farm. Darío Letzen
Co-Director Técnico
Genzyme de Argentina S.A.



SERGIO NAVARRO HUFENBACH
APODERADO LEGAL
GENZYME DE ARGENTINA S.A.