



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2033-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 5 de Marzo de 2018

Referencia: Expediente N° 1-0047-1110-000347-16-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-000347-16-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GENZYME ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto KEVZARA / SARILUMAB la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 7729/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto KEVZARA para la indicación solicitada.

Que asimismo, las áreas intervinientes, sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biológico se deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de

Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto. 6) deberá proporcionarse a todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento una guía que contenga la información importante sobre cómo utilizar el medicamento así como del material informativo que puedan ofrecer a los pacientes.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de

Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA's) incluidas en el Anexo de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto KEVZARA / SARILUMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado

correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes y el Plan de Gestión de Riesgos.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos han tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GENZYME ARGENTINA S.A., la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial KEVZARA y nombre genérico SARILUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2, será comercializada en la República Argentina por GENZYME ARGENTINA S.A., según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1º de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de rótulo que consta en el Anexo IF2018-02650046-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6º.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-02649426-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 7º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 8º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 9º.- Establécese que la firma GENZYME ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 10º.- Hágase saber a la firma GENZYME ARGENTINA S.A. que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 11º.- Hágase saber a la firma GENZYME ARGENTINA S.A. que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 12º.- Hágase saber a la firma GENZYME ARGENTINA S.A. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 13º.- Hágase saber a la firma GENZYME ARGENTINA S.A. que deberá proporcionar a todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento una guía que contenga la información importante sobre cómo utilizar el medicamento así como del material informativo que puedan ofrecer a los pacientes.

ARTÍCULO 14º.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTÍCULO 15°.- En caso de incumplimiento de las obligaciones prevista en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 16°.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de Entradas notifiqúese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, los Anexos y el Certificado. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GENZYME DE ARGENTINA S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: KEVZARA

Nombre Genérico (IFA/s): SARILUMAB

Concentración: 150 mg y 200 mg

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
SARILUMAB	150	mg
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Histidina	3,71	mg
Arginina	8,94	mg
Polisorbato 20	2,28	mg
Sacarosa	57	mg
Agua para inyectables	csp 1,14	ml

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
SARILUMAB	200	mg

Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Histidina	3,71	mg
Arginina	8,94	mg
Polisorbato 20	2,28	mg
Sacarosa	57	mg
Agua para inyectables	csp 1,14	ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biotecnológico

Envase Primario: El sistema de cierre del envase comprende una jeringa de vidrio transparente (de borosilicato tipo 1), de 1 ml, siliconada, equipada con una aguja de acero inoxidable fija (calibre 27, de ½ pulgada, 3 biseles y pared delgada) y cerrada con protección de aguja blanda de elastómero de estireno-butadieno (FM30/0) y tapón de émbolo de elastómero de bromobutilo y recubrimiento FluroTec® (4023/50). El soporte para dedos y la etiqueta del producto tienen colores diferentes para cada concentración, lo que permite la identificación visual entre ambas concentraciones. La concentración de 150 mg contiene un soporte para dedos de color naranja claro. La posología de 200 mg contiene un soporte para dedos de color naranja oscuro. Las jeringas prellenadas están ubicadas en una bandeja dentro de un estuche de cartulina.

Presentaciones: Envase con 2 jeringas prellenadas

Período de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) MESES

Forma de conservación: Conservar en heladera entre 2°C-8°C. No congelar. Proteger de la luz manteniéndolo en su envase original hasta el momento de usar.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA

Vía/s de administración: Subcutánea.

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) de actividad moderada a severa que presentaron respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) o a inhibidores del factor de necrosis tumoral, administrado en combinación con FARME o como monoterapia.

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- REGENERON PHARMACEUTICALS INC., 81 Columbia Turnpike, Rensselaer, Nueva York, Estados Unidos. Fabricante del principio activo.
- SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, 1051 Boulevard Industriel, LeTrait, Normandía, Francia. Fabricante del producto terminado.
- REGENERON PHARMACEUTICALS INC., 81 Columbia Turnpike, Rensselaer, Nueva York, Estados Unidos. Laboratorio de control de calidad de IFA y granel, estudios de estabilidad de PT.
- REGENERON PHARMACEUTICALS INC., 26 Tech Vallery Drive, East Greenbush, Nueva York, Estados Unidos. Laboratorio de control de calidad de granel, ensayo de contaminantes virales.
- WUXI APTEC INC., 4751 League Island Blvd, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos.

- Laboratorio de control de calidad de IFA y granel, ensayos de contaminantes virales.
- WUXI APTEC INC., 2540 Executive Drive, St. Paul, Minnesota, Estados Unidos. Laboratorio de control de calidad de IFA y granel, ensayos de contaminantes virales.
 - BIORELIANCE, 14920 Broschart Road, Rockville, Maryland, Estados Unidos. Laboratorio de control de calidad de IFA y granel, ensayos de contaminantes virales.
 - SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, 1051 Boulevard Industriel, Le Trait, Normandía, Francia. Laboratorio de control de calidad de jeringas prellenadas y estudios de liberación y estabilidad de PT.
 - NELSON LABORATORIES INC., 6280 South Redwood Road, Salt Lake City, Utah, Estados Unidos. Laboratorio de control de calidad de jeringas prellenadas.
 - SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, Brüningstrasse 50 Industriepark Höchst, Frankfurt am Main, Hessen, Alemania. Laboratorio de control de calidad de estudios de liberación y estabilidad de PT.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

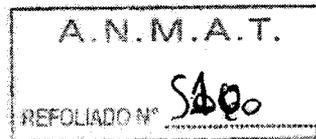
- GENZYME DE ARGENTINA S.A., Av. Fondo de la Legua 161, Boulogne, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Laboratorio de Control de Calidad.

Expediente N° 1-0047-1110-000347-16-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.05 09:29:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.05 09:29:03 -03'00'



**Proyecto de Rótulo
KEVZARA®
SARILUMAB 150 mg
Solución para inyección**

1 caja con 2 jeringas prellenadas con 150 mg / 1,14ml
Vía subcutánea
Industria Francesa
Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada de KEVZARA® 150 contiene:
Sarilumab 150 mg
Excipientes: histidina 3,71 mg; arginina 8,94 mg; polisorbato 20 2,28 mg; sacarosa 57 mg y agua para inyección c.s.p. 1,14 ml.

Posología: Ver prospecto adjunto.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar.
Proteger de la luz manteniéndolo en su envase original hasta el momento de usar.
No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. **El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase**

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por:

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel
76580 LeTrait, Francia

Lote:

Vto.:

Importado y Distribuido en Argentina por:

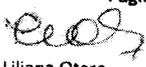
Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de La Legua 161 (B1609JEB),
Boulogne, Buenos Aires - Argentina
Tel.: 011-4708-6900
e-mail: genzymear@genzyme.com
Dir.. Técnica: Liliana Otero, Farmacéutica.

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

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

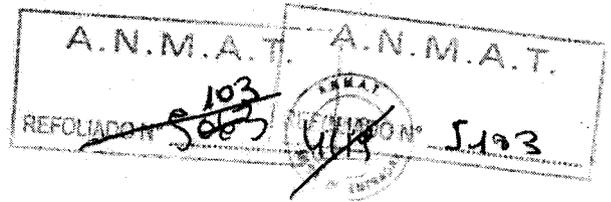
Página 1 de 1


Liliana Otero
Directora Técnica
M.N. 8.941
Genzyme de Argentina S.A

IF-2018-02650046-APN-DECBR#ANMAT

Genzyme de Argentina S.A.

página 1 de 2



**Proyecto de Rótulo
KEVZARA®
SARILUMAB 200 mg
Solución para inyección**

1 caja con 2 jeringas prellenadas con 200 mg / 1,14ml
Vía subcutánea
Industria Francesa
Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada de KEVZARA® 200 contiene:
Sarilumab 200 mg
Excipientes: histidina 3,71 mg; arginina 8,94 mg; polisorbato 20 2,28 mg; sacarosa 57 mg y agua para inyección c.s.p. 1,14 ml.

Posología: Ver prospecto adjunto.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar.
Proteger de la luz manteniéndolo en su envase original hasta el momento de usar.
No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por:

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel
76580 LeTrait, Francia

Lote:

Vto.:

Importado y Distribuido en Argentina por:

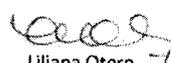
Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de La Legua 161 (B1609JEB),
Boulogne, Buenos Aires - Argentina
Tel.: 011-4708-6900
e-mail: genzymear@genzyme.com
Dir.. Técnica: Liliana Otero, Farmacéutica.

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

CONFIDENCIAL

Página 1 de 1


Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.


Liliana Otero
Directora Técnica
M.N. 8.941
Genzyme de Argentina S.A.

página 2 de 2



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-02650046-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Enero de 2018

Referencia: KEVZARA Rotulo

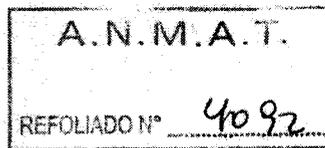
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2018.01.16 16:25:03 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.01.16 16:25:05 -03'00'



Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

KEVZARA®

SARILUMAB 150 y 200 mg

Solución para inyección – vía subcutánea

Jeringas prellenadas con Sarilumab 150 mg / 1,14mL

Jeringas prellenadas con Sarilumab 200 mg / 1,14 mL

INDUSTRIA FRANCESA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada jeringa prellenada de KEVZARA® 150 contiene: Sarilumab 150 mg

Excipientes: histidina; arginina; polisorbato 20; sacarosa y agua para inyección c.s.p. 1,14 mL.

Cada jeringa prellenada de KEVZARA® 200 contiene: Sarilumab 200 mg

Excipientes: histidina; arginina; polisorbato 20; sacarosa y agua para inyección c.s.p. 1,14 mL.

ACCION TERAPÉUTICA

Inmunosupresor, inhibidor de la interleucina

Código ATC: L04AC14

Sarilumab ha demostrado inhibir la progresión del daño de la articulación y mejorar la función física.

INDICACIONES

KEVZARA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) de actividad moderada a severa que presentaron respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) o a inhibidores del factor de necrosis tumoral, administrado en combinación con FARME o como monoterapia.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

General

KEVZARA® puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX) u otros FARME tradicionales.

La dosis recomendada de KEVZARA® es de 200 mg una vez cada 2 semanas, administrados por inyección subcutánea.

En caso de que un paciente desarrolle neutropenia, trombocitopenia, o aumento de las enzimas hepáticas, se recomienda reducir la dosis de 200 mg una vez cada 2 semanas a 150 mg una vez cada 2 semanas.

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 1 de 20
IF-2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT
MARIANA TERCEO
Dirección Técnica
Genzyme de Argentina S.A.
Página 1 de 20

A.N.M.A.T.

FARMACON N°

4093



Si un paciente desarrolla una infección seria, interrumpa el tratamiento con KEVZARA® hasta que la infección esté controlada.

Las modificaciones de dosificación recomendadas en caso de neutropenia, trombocitopenia o enzimas hepáticas elevadas son:

Recuento Absoluto de Neutrófilos bajo (RAN)	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
RAN superior a 1000 (> 1 x 10 ⁹ /L)	Mantener la dosis actual de KEVZARA®
RAN 500-1000 (0,5-1 x 10 ⁹ /L)	Interrumpir el tratamiento con "KEVZARA®" hasta RAN > 1000/mm ³ . Se puede reanudar KEVZARA® con 150 mg cada 2 semanas y aumentar hasta 200 mg cada 2 semanas según criterio clínico.
RAN inferior a 500 (< 0,5 x 10 ⁹ /L)	Discontinuar KEVZARA®

Recuento de Plaquetas Bajo	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
50.000-100.000 (50-100 x 10 ³ /μL)	Interrumpir el tratamiento con KEVZARA® hasta recuento plaquetario > 100.000/mm ³ . Se puede reanudar KEVZARA® con 150 mg cada 2 semanas y aumentar hasta 200 mg cada 2 semanas según criterio clínico.
Inferior a 50.000 (< 50 x 10 ³ /μL)	Si se confirma repitiendo la prueba, discontinuar KEVZARA®

Alteraciones en las Enzimas Hepáticas	
Valor de Laboratorio	Recomendación
TGO > 1 a < 3 x LSN (límite superior a la normal)	Considerar la modificación de dosis de los FARME concomitantes según criterio clínico.
TGO > 3 a ≤ 5 x LSN	Interrumpir el tratamiento con KEVZARA® hasta < 3 x LSN. Se puede reanudar KEVZARA® con 150 mg cada 2 semanas y aumentar hasta 200 mg cada 2 semanas según sea clínicamente apropiado.
TGO > 5 x LSN	Discontinuar KEVZARA®

Dosis omitida

Si se ha omitido la administración de una dosis de Kevzara y han pasado 3 días o menos desde la dicha omisión, la siguiente dosis debe administrarse tan pronto como sea posible. La siguiente dosis debe ser administrada en el momento programado. Si han pasado 4 días o más desde la omisión de

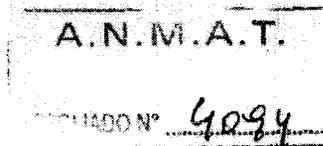
CONFIDENCIAL

Cynthia Testoni
Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 2 de 20

IF-2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT

LILIANA OTERO
Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.
página 2 de 20



la dosis, la siguiente dosis debe administrarse en la próxima fecha programada, la dosis no debe ser duplicada.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de KEVZARA® en niños menores de 18 años de edad, no ha sido establecida.

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de más de 65 años de edad.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de KEVZARA® en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo a los pacientes con serología positiva para el virus de hepatitis B (VHB) o para el virus de hepatitis C (VHC).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado KEVZARA® en pacientes con insuficiencia renal grave.

ADMINISTRACIÓN

Consideraciones Generales para Administración

No iniciar el tratamiento con KEVZARA® en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 2000 por mm³, recuento de plaquetas inferior a 150.000 por mm³ o con TGO o TGP mayor a 1,5 veces el límite superior de la normal (LSN).

No se ha estudiado el uso concomitante de KEVZARA® con FARME biológicos como son los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), los antagonistas de IL-1R, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de la coestimulación. **Evitar el uso de KEVZARA® con FARME biológicos.**

Instrucciones de preparación y manipuleo

La inyección subcutánea de KEVZARA® no es apta para la administración intravenosa.

El uso de KEVZARA® debe ser orientado por un profesional de la salud. KEVZARA® puede ser administrado por el mismo paciente o por otra persona. Antes de utilizar se debe proporcionar la capacitación adecuada al paciente y/o persona que realice la aplicación, sobre la preparación y administración de KEVZARA®, siguiendo detalladamente las Instrucciones de Uso.

Para garantizar el uso adecuado, se debe mantener la jeringa prellenada a temperatura ambiente antes de la inyección subcutánea de acuerdo con la Instrucciones de Uso.

No se debe calentar KEVZARA® de ninguna otra manera.

Los medicamentos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente para verificar si hay material particulado y decoloración antes de la administración. La solución de KEVZARA® para administración subcutánea debe ser clara y de incolora a amarillo pálido. **No se debe utilizar la medicación si está turbia, coloreada o si contiene partículas, o si alguna parte de la jeringa prellenada aparenta estar dañada.**

Los pacientes deben ser entrenados en las instrucciones de uso, para inyectar la cantidad completa de la jeringa (1,14 mL), que corresponde a 200 mg o 150 mg de KEVZARA®.

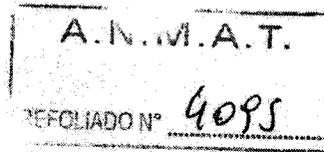
CONFIDENCIAL

Cynthia Testoni
Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.


CYNTHIA TESTONI
Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 3 de 20

página 3 de 20



El lugar de administración debe alternarse en cada inyección.

No inyectar en piel que esté sensible, dañada, o que presenta moretones o cicatrices.

CONTRAINDICACIONES

KEVZARA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Sarilumab o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Infecciones serias

En pacientes que recibieron agentes inmunosupresores para artritis reumatoide (AR) han sido informadas infecciones serias y a veces fatales a causa de bacterias, micobacterias, micosis invasivas, virus u otros patógenos oportunistas.

Las infecciones serias observadas con mayor frecuencia con KEVZARA® incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas con KEVZARA® se reportaron tuberculosis, candidiasis y neumocistosis. Algunos pacientes que presentaron enfermedad diseminada en lugar de localizada, frecuentemente utilizaban inmunosupresores concomitantes como metotrexato o corticosteroides, que junto a la AR puede predisponerlos a infecciones. Aunque no se informaron en los estudios clínicos de KEVZARA®, en pacientes que recibían otros agentes inmunosupresores para el tratamiento de AR fueron reportadas otras infecciones serias (ej. histoplasmosis, criptococosis, aspergilosis).

No administre KEVZARA® a los pacientes con infección activa, incluyendo las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar KEVZARA® en los pacientes con:

- infección crónica o recurrente
- antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección
- exposición a tuberculosis
- estadía o viaje a lugares con tuberculosis o micosis endémica.

Monitorear estrechamente a los pacientes por el desarrollo de signos y síntomas de infección durante el tratamiento con KEVZARA®. Ya que, en general hay una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada, se debe tener precaución al tratar a los ancianos.

Interrumpir el tratamiento con KEVZARA® si un paciente desarrolla una infección seria o una infección oportunista.

El paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con KEVZARA® debe someterse a pruebas de diagnóstico inmediatas y completas, apropiadas para los pacientes inmunocomprometidos; se debe iniciar la terapia antimicrobiana apropiada y se debe monitorear estrechamente al paciente.

Tuberculosis

Antes de iniciar el tratamiento con KEVZARA®, deben evaluarse los factores de riesgo de tuberculosis y los pacientes deben someterse a la prueba de infección latente. Aquellos pacientes con tuberculosis latente deben tratarse con terapia antimicobacteriana estándar antes de iniciar KEVZARA®. Antes de iniciar KEVZARA® considere la terapia antituberculosa, en los pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, en pacientes donde no es posible confirmar un curso de tratamiento adecuado y en los pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero que

CONFIDENCIAL

CT
Cynthia Testolin
Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

[Signature]
2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT
Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

presentan factores de riesgo para infección por tuberculosis. Al considerar la terapia antituberculosa, es conveniente consultar con un médico experto en tuberculosis.

Antes del inicio de la terapia los pacientes deben ser monitoreados de cerca por desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluyendo aquellos con prueba negativa de infección por tuberculosis latente.

Reactivación Viral

Se han reportado casos de reactivación viral con terapias inmunosupresoras biológicas. En los estudios clínicos con KEVZARA® se observaron casos de herpes zoster. En los estudios clínicos no se informaron casos de reactivación de Hepatitis B. De todos modos, los pacientes con riesgo de reactivación fueron excluidos.

Parámetros de Laboratorio

Neutrófilos

El tratamiento con KEVZARA® fue asociado con una mayor incidencia de ocurrencia de disminución en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN). La disminución en el RAN no estuvo asociada con mayor incidencia de infecciones, incluyendo infecciones serias.

- No se recomienda iniciar el tratamiento con KEVZARA® en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos bajo, es decir RAN inferior a 2000 por mm^3 . En los pacientes que desarrollan un RAN inferior a 500 por mm^3 , debe discontinuarse el tratamiento con KEVZARA®.
- Se debe monitorear el recuento de neutrófilos 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y, posteriormente, de acuerdo con el criterio clínico. Para las modificaciones de dosis recomendadas basadas en los resultados del RAN.
- Basado en la farmacodinamia de las alteraciones en el RAN, al considerar modificaciones de dosis deben usarse los resultados de la última determinación obtenida más cercana a la dosis siguiente.

Recuento de Plaquetas

En los estudios clínicos el tratamiento con KEVZARA® fue asociado con la reducción en el recuento de plaquetas. La reducción de plaquetas no estuvo asociada con eventos de sangrado.

- No se recomienda iniciar el tratamiento con KEVZARA® en pacientes con un recuento de plaquetas inferior a 150.000 por mm^3 . En los pacientes que desarrollan un recuento de plaquetas inferior a 50.000 por mm^3 , discontinuar el tratamiento con KEVZARA®.
- Se debe monitorear el recuento de plaquetas 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y, posteriormente, de acuerdo con el criterio clínico. Para las recomendaciones de ajuste de dosis con base en los recuentos de plaquetas, ver *Posología/Dosificación – Modo de Administración*.

Enzimas Hepáticas

En los estudios clínicos el tratamiento con KEVZARA® estuvo asociado con mayor incidencia de aumento de las transaminasas. Los aumentos fueron transitorios y no provocaron ninguna lesión hepática clínicamente evidente. Se observó aumento de la frecuencia y de la magnitud del aumento cuando se combinaron KEVZARA y fármacos potencialmente hepatotóxicos (ej. MTX) con KEVZARA®.

- No se recomienda iniciar el tratamiento con KEVZARA® en pacientes con transaminasas elevadas, TGO o TGP superiores a 1,5 x LSN. En los pacientes que desarrollan TGO elevada por encima de 5 x LSN, discontinuar el tratamiento con KEVZARA®.

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.


ANMAT 2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT
Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 5 de 20

- Monitorear los niveles de TGO y TGP, 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y luego cada 3 meses. Si se indica clínicamente, considerar otras pruebas de la función hepática como ser bilirrubina. Para las recomendaciones de ajuste de dosis con base en los aumentos de transaminasas.

Alteraciones de Lípidos

Los niveles de lípidos pueden estar descendidos en pacientes con inflamación crónica. El tratamiento con KEVZARA® fue asociado con aumento de los parámetros lipídicos como colesterol LDL, colesterol HDL y/o triglicéridos.

- Evaluar los parámetros lipídicos, aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con KEVZARA® y luego aproximadamente cada 6 meses.
- Si corresponde, tratar a los pacientes de acuerdo con las guías de manejo de la hiperlipidemia.

Perforación GTGProintestinal

En los estudios clínicos se informaron eventos de perforaciones gTGProintestinales, principalmente como complicaciones de la diverticulitis. Usar KEVZARA® con cautela en pacientes con mayor riesgo de perforación gTGProintestinal. Evaluar inmediatamente a los pacientes con síntomas abdominales nuevos.

PRECAUCIONES

Malignidades

El tratamiento con inmunosupresores puede resultar en un mayor riesgo de malignidades. Se desconoce el impacto del tratamiento con KEVZARA® en el desarrollo de malignidades, pero en los estudios clínicos se informaron malignidades.

Insuficiencia Hepática

No se recomienda el tratamiento con KEVZARA® en pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática.

Vacunaciones

Evitar el uso concomitante de vacunas vivas durante el tratamiento con KEVZARA®, ya que no se ha establecido la seguridad clínica. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas vivas a pacientes que recibieron KEVZARA®. El intervalo entre la vacunación viva y el inicio de la terapia con KEVZARA® debe estar acorde con las guías de vacunación actuales respecto de los agentes inmunosupresores.

Interacciones

Uso con Otros Fármacos para el Tratamiento de Artritis Reumatoide

La exposición a Sarilumab no fue afectada por la administración concomitante de metotrexato (MTX). No se investigó KEVZARA® en combinación con inhibidores de las proteínas cinasas Janus (JAK) o con FARME biológicos como ser los antagonistas de TNF.

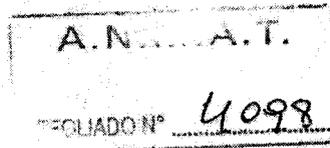
Interacciones con Sustratos de CYP450

Estudios in vitro e in vivo en humanos demostraron que las citocinas y los moduladores de citocinas pueden influenciar la expresión y la actividad de las enzimas específicas del citocromo P450 (CYP) y por lo tanto pueden cambiar la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas cuando administrados concomitantemente. Una concentración elevada de interleucina 6 (IL-6) puede inhibir la actividad del CYP, como es el caso en los pacientes con AR y por consiguiente aumentaría

CONFIDENCIAL

07
Cynthia Testoni
Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.


MANIP-2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT
Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



los niveles de los fármacos en comparación con los sujetos sin AR. El bloqueo de la señalización de IL-6 por antagonistas de IL-6R α como Sarilumab puede revertir el efecto inhibitorio de IL-6 y restaurar la actividad de CYP, provocando la alteración de la concentración del fármaco.

La modulación del efecto de IL-6 en las enzimas de CYP por Sarilumab, puede ser clínicamente relevante para los sustratos del CYP con índice terapéutico estrecho, donde la dosis se ajusta individualmente. Al iniciar o discontinuar KEVZARA[®] en los pacientes tratados con medicamentos que son sustratos de CYP, realizar el monitoreo del efecto terapéutico (ej. warfarina) o de la concentración del fármaco (ej. teofilina) y ajustar la dosis individual del medicamento según sea necesario.

Debe tomarse precaución cuando se administra concomitantemente KEVZARA[®] con sustratos del CYP3A4 (ej. anticonceptivos orales o estatinas), ya que puede disminuir la exposición, lo que puede reducir la actividad del sustrato del CYP3A4.

Vacunas vivas

Evite el uso concomitante de vacunas vivas durante el tratamiento con KEVZARA[®].

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con KEVZARA[®]. Generalmente los anticuerpos monoclonales son transportados a través de la placenta, principalmente durante el tercer trimestre. En estudios de reproducción en animales, la administración intravenosa de Sarilumab a monos cynomolgus desde el inicio de la gestación hTGPa el alumbramiento natural (aproximadamente 21 semanas), con dosis semanales hTGPa 50 mg/kg/semana (aproximadamente 84 veces la exposición humana con base en el ABC después de dosis subcutáneas de 200 mg cada dos semanas), no afectó el desarrollo embriofetal ni el mantenimiento de la preñez. No se estableció la incidencia de malformaciones ni la pérdida de embarazo en gestaciones humanas para KEVZARA[®]. Sin embargo todos los embarazos, independientemente de la exposición al fármaco, tienen una tasa histórica de malformaciones graves del 2 al 4% aproximadamente y del 15 al 20% para pérdida de embarazo. KEVZARA[®] debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

No hay información relacionada con la presencia de Sarilumab en leche humana, los efectos sobre niños lactantes o los efectos en la producción de la leche. Considerando que los anticuerpos monoclonales pueden excretarse en pequeñas cantidades en leche humana, se debe decidir si se interrumpe la lactancia o se discontinúa el KEVZARA[®], teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Conducción de vehículos o realización de otras tareas peligrosas

KEVZARA[®] tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir vehículos o manejar maquinaria.

Sin embargo, no se han realizado estudios sobre los efectos de la administración de Sarilumab sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando sea aplicable:

CONFIDENCIAL


Cynthia Testoni
Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.


JULIANA OTERO
Directora de Asesoría Legal
Genzyme de Argentina S.A.
Página 7 de 20
2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT



Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, así que la frecuencia de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no puede compararse directamente con la frecuencia de los estudios clínicos de otro fármaco y no reflejan las frecuencias observadas en la práctica.

Todos los pacientes descritos en la información de seguridad presentaban artritis reumatoide activa de moderada a severa.

La seguridad de KEVZARA® se evaluó en combinación con FARMES considerando la información de siete estudios, dos de los cuales fueron estudios controlados con placebo, con 2887 pacientes (población de seguridad a largo plazo). 2170 pacientes recibieron KEVZARA® por al menos 24 semanas, 1546 por al menos 48 semanas, 1020 por al menos 96 semanas y 624 por al menos 144 semanas.

Tabla 1: Reacciones adversas que se presentaron en 2% o más de los pacientes tratados con 150 mg o 200 mg KEVZARA® + FARME y superiores que los observados en pacientes con placebo + FARME *

Término preferido	Placebo + FARME (N = 579)	KEVZARA® 150 mg + FARME (N = 579)	KEVZARA® 200 mg + FARME (N = 582)
Neutropenia	0,2%	6,2%	9,5%
Aumento de Alanino aminotransferasa	1,6%	3,8%	4,5%
Eritema en el sitio de inyección	0,7%	3,5%	3,3%
Infección del tracto respiratorio superior	2,2%	2,9%	3,1%
Infección del tracto urinario	1,9%	2,6%	2,6%
Nasofaringitis	2,1%	2,8%	2,4%
Hipertrigliceridemia	0,5%	2,6%	0,9%

* La única reacción adversa poco frecuente y clínicamente relevante que puede producirse con una incidencia inferior al 2% en los pacientes con artritis reumatoide tratados con KEVZARA® en estudios controlados fue el herpes oral.
No se identificaron reacciones adversas adicionales la población en monoterapia ni en la población de seguridad a largo plazo.

Descripción de reacciones adversas relevantes

Infecciones

En la población controlada con placebo, las tasas de infecciones fueron 84,5, 81,0 y 75,1 eventos por 100 pacientes-año, en los grupos KEVZARA® 200 mg + FARME, KEVZARA 150 mg + FARME y placebo + FARME respectivamente. Las infecciones más frecuentes (del 5% al 7% de los pacientes) fueron infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y nasofaringitis. Las tasas de infecciones serias fueron 4,3, 3,0 y 3,1 eventos por 100 pacientes-año, en los grupos KEVZARA 200 mg + FARME, KEVZARA 150 mg + FARME, y el grupo placebo + FARME, respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo con KEVZARA® + FARME, las tasas de infecciones y de infecciones serias fueron de 57,3 y 3,4 eventos por 100 pacientes-años, respectivamente.

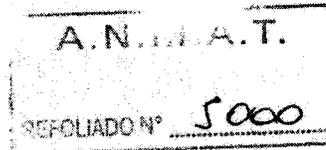
Las infecciones serias observadas con mayor frecuencia incluyen la neumonía y la celulitis, Se han reportado casos de infecciones oportunistas.

Las tasas generales de infecciones e infecciones serias en la población KEVZARA® en monoterapia fueron consistentes con las de la población de KEVZARA® + FARME,

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 8 de 20
IF 2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT
Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



Perforación GTGProintestinal

En la población controlada con placebo, un paciente en terapia con KEVZARA® presentó una perforación gTGProintestinal (GI) (0,11 eventos por 100 pacientes-años). En la población de seguridad a largo plazo con KEVZARA® + FARME, la tasa de perforaciones gTGProintestinales fue de 0,14 eventos por 100 pacientes-año.

En la población de seguridad de los estudios a largo plazo, la tasa general de perforación GI fue consistente con las tasas en los períodos controlados. Se reportaron casos de perforación GI principalmente como complicación de diverticulitis, incluyendo perforación GI baja y absceso. La mayoría de los pacientes que presentaron perforación GI estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticosteroides o metotrexato. Se desconoce la contribución de estos medicamentos concomitantes respecto a KEVZARA® en el desarrollo de perforaciones GI.

Reacciones de Hipersensibilidad

En la población controlada con placebo, la proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento a causa de reacciones de hipersensibilidad fue mayor en los pacientes del grupo tratado con KEVZARA® (0,9% con 200 mg, 0,5% con 150 mg) que en el grupo de aquellos tratados con placebo (0,2%).

Las tasas de discontinuación debido a hipersensibilidad en la población de seguridad a largo plazo con KEVZARA® + FARME y en la población KEVZARA® monoterapia fueron consistentes con la población controlada con placebo.

No se observaron casos de anafilaxia en los estudios clínicos.

Reacciones en el sitio de inyección

En la población controlada con placebo, se notificaron reacciones en el sitio de inyección en 9,5%, 8% y 1,4% de los pacientes que recibieron KEVZARA® 200 mg, 150 mg, y placebo, respectivamente. Estas reacciones en el lugar de inyección (incluyendo eritema y prurito) fueron leves para la mayoría de los pacientes. Dos pacientes con KEVZARA® (0,2%) abandonaron el tratamiento debido a reacciones en el sitio de inyección.

Alteraciones de Laboratorio

Para permitir una comparación directa de la frecuencia de las anomalías de laboratorio entre el placebo y el tratamiento activo, los datos de las semanas 0-12 se utilizaron antes de que a los pacientes que se les permitiera cambiar de placebo a KEVZARA®.

Neutrófilos

El recuento de neutrófilos disminuyó por debajo de 1000 por mm³ en el 6,4% y el 3,6% de los pacientes del grupo de KEVZARA® 200 mg + FARME y KEVZARA 150 mg + FARME respectivamente, en comparación con ningún paciente del grupo de placebo + FARME. La disminución en el recuento de neutrófilos por debajo de 500 por mm³ se presentó en el 0,8% y 0,6% de los pacientes de ambos grupos KEVZARA® 200 mg y 150 mg + FARME. En los pacientes que presentaron disminución en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), la modificación del régimen de tratamiento, ya sea la interrupción o reducción de la dosis de KEVZARA®, resultó en el aumento o normalización del RAN. La disminución del RAN no estuvo asociada con mayor incidencia de infecciones, incluyendo las infecciones serias.

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.


ARMAT-2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT
Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 9 de 20

En la población de seguridad a largo plazo con KEVZARA® + FARME y la población KEVZARA® monoterapia, las observaciones sobre el recuento de neutrófilos fueron consistentes con las observadas en la población controlada con placebo.

Recuento de Plaquetas

El recuento de plaquetas se redujo por debajo de 100.000 por mm³ en el 1,2% y el 0,6% de los pacientes del grupo KEVZARA® 200 mg + FARME y KEVZARA 150 mg + FARME respectivamente, en comparación con ningún paciente en el grupo de placebo + FARME, sin eventos de sangrado asociados.

En la población de seguridad a largo plazo con KEVZARA® + FARME y la población con KEVZARA® como monoterapia, las observaciones sobre el recuento de plaquetas fueron consistentes con las observados en la población controlada con placebo.

No hubo episodios de hemorragia asociados con una disminución del recuento de plaquetas.

Enzimas Hepáticas

Las alteraciones de las enzimas hepáticas se resumen en la Tabla 2. En los pacientes que experimentaron elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, tal como la interrupción de KEVZARA® o la reducción de la dosis, resultó en una disminución o normalización de las enzimas hepáticas. Estas elevaciones no estaban asociadas con un aumento de la bilirrubina directa clínicamente relevante, ni estaban asociadas con evidencia clínica de hepatitis o insuficiencia hepática.

Tabla 2: Incidencia de alteraciones de las enzimas hepáticas en estudios clínicos controlados

	Placebo + FARME N = 661	KEVZARA® 150 mg + FARME N = 660	KEVZARA® 200 mg + FARME N = 661	KEVZARA® monoterapia, ambas dosis N = 467
TGP				
>3x LSN – 5 x LSN	0%	1,2%	1,1%	1,1%
>5 x LSN	0%	0,6%	0,2%	0%
TGO				
>3 x LSN – 5 x LSN	0,6%	3,2%	2,4%	1,9%
>5 x LSN	0%	1,1%	0,8%	0,2%

LSN = Límite Superior de la Normal

Lípidos

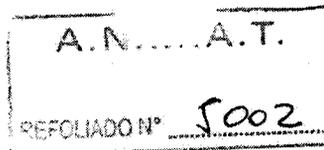
Los parámetros lipídicos (LDL, HDL y triglicéridos) se evaluaron por primera vez 4 semanas después del inicio de KEVZARA® + FARME en la población controlada con placebo. En la semana 4 el LDL promedio aumentó 14 mg/dL; el promedio de triglicéridos aumentó 23 mg/dL y el HDL promedio aumentó 3 mg/dL. Después de la semana 4, no se observaron incrementos adicionales. No hubo diferencias significativas entre las dosis.

En la población de seguridad a largo plazo con KEVZARA + FARME y en la población con KEVZARA monoterapia, las observaciones sobre los parámetros lipídicos fueron consistentes con las de los estudios clínicos controlados con placebo.

CONFIDENCIAL

Cynthia Testoni
 Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
 Genzyme de Argentina S.A.

IF-2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT
 Directora Técnica
 Genzyme de Argentina S.A.



Inmunogenicidad

Como suele ocurrir con todas las proteínas terapéuticas, KEVZARA® presenta potencial de inmunogenicidad.

De la población controlada con placebo, el 4,0% de los pacientes tratados con KEVZARA® 200 mg + FARME, el 5,6% de los pacientes tratados con KEVZARA® 150 mg + FARME y el 2,0% de los pacientes tratados con placebo + FARME, presentaron respuesta positiva del anticuerpo antifármaco (ADA por sus siglas en inglés). Se detectaron anticuerpos neutralizantes (NAb por sus siglas en inglés) en el 1,0% de los pacientes del grupo de KEVZARA® 200 mg, en el 1,6% de los pacientes del KEVZARA® 150 mg y en el 0,2% de los pacientes del grupo de placebo.

En la población en monoterapia con KEVZARA®, las observaciones fueron consistentes con la población con KEVZARA® + FARME.

La formación de ADA podría afectar la farmacocinética de KEVZARA®. No se observó correlación entre el desarrollo de ADA y la pérdida de eficacia o la aparición de eventos adversos.

La detección de una respuesta inmunológica es altamente dependiente de la sensibilidad y de la especificidad de los ensayos utilizados, la manipulación de la muestra, el momento de recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Así que la comparación de la incidencia de anticuerpos para KEVZARA® con la incidencia de anticuerpos para otros productos puede ser engañosa.

Malignidades

En la población controlada con placebo, la tasa de malignidades en los pacientes que recibieron KEVZARA® + FARME o placebo + FARME fue igual (1,0 evento por 100 pacientes-años).

En la población de seguridad a largo plazo con KEVZARA + FARME y la población en monoterapia con KEVZARA, la tasa de malignidades fue consistente con la tasa observada en la población controlada con placebo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

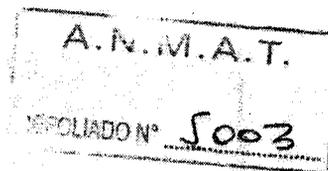
Sarilumab se une específicamente a los receptores de la interleucina-6 (IL-6), tanto solubles como los ligados a membrana (sIL-6R α y mIL-6R α), e inhibe la señal mediada por la IL-6. La IL-6 es una citoquina pleiotrópica que estimula diversas respuestas celulares como la proliferación, diferenciación, supervivencia y apoptosis y puede activar los hepatocitos para liberar proteínas de fase aguda, incluyendo la proteína C reactiva (PCR) y el amiloide A sérico. En el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide se encontraron niveles elevados de IL-6, la que desempeña un papel importante en la inflamación patológica y la destrucción articular, características distintivas de la artritis reumatoide. La IL-6 está involucrada en diversos procesos fisiológicos como la migración y la activación de células T, células B, monocitos y osteoclastos, causando en pacientes con artritis reumatoide inflamación sistémica, inflamación sinovial y erosión ósea.

La reducción de la inflamación por el bloqueo del receptor de la IL-6, se asocia con alteraciones de laboratorio como disminución del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y elevación de los lípidos.

 CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.


IP: 2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT
Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



FARMACODINAMIA

Luego de la administración de una dosis única subcutánea (SC) de Sarilumab 200 mg y 150 mg a pacientes con AR, se observó una rápida reducción de los niveles de PCR. Los niveles se redujeron hasta la normalidad tan tempranamente como a los 4 días del inicio del tratamiento. Después de la administración de una dosis única de Sarilumab a los pacientes con AR, el recuento absoluto de neutrófilos disminuyó a su menor valor a los 3 a 4 días y a partir de ahí regresó al valor basal. El tratamiento con Sarilumab resultó en la disminución del fibrinógeno y del amiloide A sérico, y en el aumento de la hemoglobina y de la albúmina sérica.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de Sarilumab fue categorizada en 2186 pacientes con artritis reumatoide (AR) tratados con Sarilumab durante hasta 52 semanas, con dosis subcutáneas de 150 mg en 751 pacientes y de 200 mg en 891 pacientes, administradas cada dos semanas.

Absorción

La exposición en el intervalo de dosis al estado estacionario, medida con el área bajo la curva (ABC), se duplicó con el incremento de dosis de 150 a 200 mg cada dos semanas.

Para el régimen de dosificación de 150 mg cada dos semanas, el promedio estimado (\pm DE) del ABC al estado estacionario, la C_{min} y la C_{max} del Sarilumab fue 210 ± 115 mg-día/L; $6,95 \pm 7,60$ mg/L y $20,4 \pm 8,27$ mg/L, respectivamente.

Para el régimen de dosificación de 200 mg cada dos semanas, el promedio estimado (\pm DE) del ABC en estado estacionario, la C_{min} y la C_{max} del Sarilumab fue 396 ± 194 mg-día/L; $16,7 \pm 13,5$ mg/L y $35,4 \pm 13,9$ mg/L, respectivamente.

Distribución

En los pacientes con AR, el volumen de distribución aparente al estado estacionario fue 8,3 L.

Metabolismo

La vía metabólica del Sarilumab no ha sido aún caracterizada. Como anticuerpo monoclonal, se espera que Sarilumab sea degradado en pequeños péptidos y aminoácidos por vías catabólicas al igual que la IgG endógena.

Eliminación

Sarilumab se elimina por vías paralelas lineales y no lineales. A concentraciones más altas, la vía de eliminación predominante es proteolítica no saturable y lineal, mientras que con concentraciones bajas predomina la eliminación saturable y no lineal mediada por células diana. Estas vías de eliminación paralelas resultan en una vida media inicial de 8 a 10 días y una vida media terminal, concentración-dependiente, de 2 a 4 días.

Después de la última dosis de Sarilumab 150 mg y 200 mg al estado de equilibrio, la mediana del tiempo de concentración no detectable fue respectivamente 30 y 49 días. Los anticuerpos monoclonales no se eliminan por la vía renal o hepática.

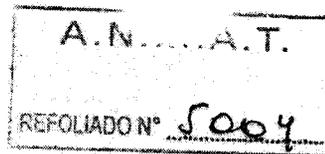
Linealidad / no linealidad

Se observó un incremento proporcional mayor al incremento de dosis en la exposición farmacocinética en pacientes con AR. En el estado estacionario, la exposición en el intervalo de dosificación medido como área bajo la curva, se incrementó aproximadamente 2 veces con un incremento de dosis de 150 mg a 200 mg cada 2 semanas.

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

[Firma]
Página 12 de 20
IF-2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT
OLIVIA OSTERO
Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.
página 12 de 20



Poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos de la población en pacientes adultos con artritis reumatoide, mostraron que la edad, el género y la raza no influyen significativamente en la farmacocinética de Sarilumab. Aunque el peso corporal haya influenciado la farmacocinética de Sarilumab, no se recomienda ajuste de dosis para estos rasgos demográficos.

Insuficiencia hepática: No se realizaron estudios formales del efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Sarilumab.

Insuficiencia renal: No se realizaron estudios del efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de Sarilumab. La insuficiencia renal leve a moderada no afectó la farmacocinética del Sarilumab. No se necesita ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia leve a moderada. No se estudiaron pacientes con insuficiencia renal grave.

Interacciones medicamentosas

Sustratos del Citocromo P450

La Simvastatina es un sustrato del CYP3A4. En 17 pacientes con AR, una semana después de la administración SC única de Sarilumab 200 mg, la exposición de simvastatina y simvastatina ácida disminuyeron el 45% y el 36%, respectivamente.

ESTUDIOS CLÍNICOS / ESTUDIOS DE EFICACIA CLINICA

Se evaluó la eficacia y la seguridad de KEVZARA® en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados (Estudio 1/MOBILITY y Estudio 2/TARGET controlados con placebo y MONARCH con control activo) en pacientes con más de 18 años de edad con artritis reumatoide activa moderada o severa, diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR). En el período basal, los pacientes presentaban al menos 8 articulaciones dolorosas y 6 articulaciones inflamadas

Estudios controlados con placebo

El estudio 1/MOBILITY evaluó 1197 pacientes con artritis reumatoide activa moderada o severa con respuestas clínicas inadecuadas a metotrexato (MTX). Los pacientes recibieron KEVZARA® 200 mg, KEVZARA® 150 mg o placebo cada 2 semanas concomitantemente con MTX. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes en KEVZARA® que lograron una respuesta ACR20 en la semana 24, cambios desde la línea base en la puntuación del Cuestionario de Evaluación de Salud – Índice de Discapacidad (HAQ-DI por sus siglas en inglés) en la semana 16 y cambio desde la línea base en la puntuación total van der Heijde-Sharp modificada (mTSS) en la semana 52. El criterio de valoración secundario más relevante fue una respuesta clínica importante (definida como la respuesta ACR70 sostenida por 24 semanas).

El Estudio 2/TARGET evaluó 546 pacientes con artritis reumatoide activa moderada o severa, que tuvieron una respuesta clínica inadecuada o que eran intolerantes a uno o más antagonistas de TNF- α . Los pacientes recibieron KEVZARA® 200 mg, KEVZARA® 150 mg subcutáneo o placebo cada 2 semanas concomitantemente con FARME tradicionales. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes de KEVZARA®, que lograron una respuesta ACR20 en la semana 24 y los cambios desde la línea base en la puntuación HAQ-DI en la semana 12.

CONFIDENCIAL

CM
Cynthia Testón
Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

[Signature]
JF-2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT
Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 13 de 20

A.M.A.T.
 FOLIO N° 5005



Respuesta Clínica

Los porcentajes de pacientes tratados con KEVZARA® + FARME que lograron respuestas ACR20, 50 y 70 en los Estudios 1 y 2 se muestran en la Tabla 3. En ambos estudios, en la semana 24, los pacientes tratados con 200 mg o 150 mg de KEVZARA® + FARME cada dos semanas presentaron mayores tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en comparación con los pacientes tratados con placebo.

En el Estudio 1/MOBILITY, una mayor proporción de pacientes tratados con Kevzara 200 mg o 150 mg cada dos semanas concomitantemente con metotrexato alcanzaron la remisión, definida como DAS28-PCR <2,6 en comparación con placebo + MTX en la semana 52. Los resultados a las 24 semanas en el Estudio 2 / TARGET fueron similares a los resultados a los de MOBILITY a las 52 semanas (ver Tabla 4)

Tabla 3: Respuesta clínica en las semanas 12, 24 y 52 en los Estudios 1 y 2 (MOBILITY y TARGET) controlados con placebo

	Porcentaje de pacientes					
	MOBILITY Respondedores inadecuados a MTX			TARGET Respondedores inadecuados al inhibidor de TNF		
	Placebo + MTX N = 398	'KEVZARA' 150 mg + MTX N = 400	'KEVZARA' 200 mg + MTX N = 399	Placebo + FARME N = 181	'KEVZARA' 150 mg + FARME N = 181	'KEVZARA' 200 mg + FARME N = 184
Semana 12						
Remisión DAS28-CRP (< 2,6)	4,8%	18,0% ^{***}	23,1% ^{***}	3,9%	17,1% ^{***}	17,9% ^{***}
ACR20	34,7%	54,0% ^{***}	64,9% ^{***}	37,6%	54,1% ^{***}	62,5% ^{***}
ACR50	12,3%	26,5% ^{**}	36,3% ^{***}	13,3%	30,4% ^{***}	33,2% ^{***}
ACR70	4,0%	11,0% ^{**}	17,5% ^{***}	2,2%	13,8% ^{***}	14,7% ^{***}
Semana 24						
Remisión DAS28-CRP (< 2,6)	10,1%	27,8% ^{***}	34,1% ^{***}	7,2%	24,9% ^{***}	28,8% ^{***}
ACR20 [†]	33,4%	58,0% ^{***}	66,4% ^{***}	33,7%	55,8% ^{***}	60,9% ^{***}
ACR50	16,6%	37,0% ^{***}	45,6% ^{***}	18,2%	37,0% ^{***}	40,8% ^{***}
ACR70	7,3%	19,8% ^{***}	24,8% ^{***}	7,2%	19,9% ^{**}	16,3% [†]
Semana 52						
Remisión DAS28-CRP (< 2,6)	8,5%	31,0% ^{***}	34,1% ^{***}	NA [§]	NA [§]	NA [§]
ACR20	31,7%	53,5% ^{***}	58,6% ^{***}			
ACR50	18,1%	40,0% ^{***}	42,9% ^{***}			
ACR70	9,0%	24,8%	26,8%			
Respuesta clínica mayor	3,0%	12,8% ^{***}	14,8% ^{***}			

* Los FARME del Estudio 2/TARGET incluyeron: MTX, sulfasalazina, leflunomida e hidroxiquina
 † valor p <0,01 por diferencia con placebo
 ** valor p <0,001 por diferencia con placebo
 *** valor p <0,0001 por diferencia con placebo
 † Criterio de valoración primario
 § NA=No Aplica porque el Estudio 2 fue de 24 semanas

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
 Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
 Genzyme de Argentina S.A.

[Signature]
 11-2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT
 Directora Técnica
 Genzyme de Argentina S.A.



Tanto en el Estudio 1/MOBILITY y el Estudio 2/TARGET, las tasas de respuesta ACR20 más altas se observaron dentro de las 2 semanas en comparación con el placebo y se mantuvieron durante la duración de los estudios (véanse las Figuras 1 y 2).

Figura 1: Porcentaje de Respuesta ACR20 por Visita para el Estudio 1/MOBILITY

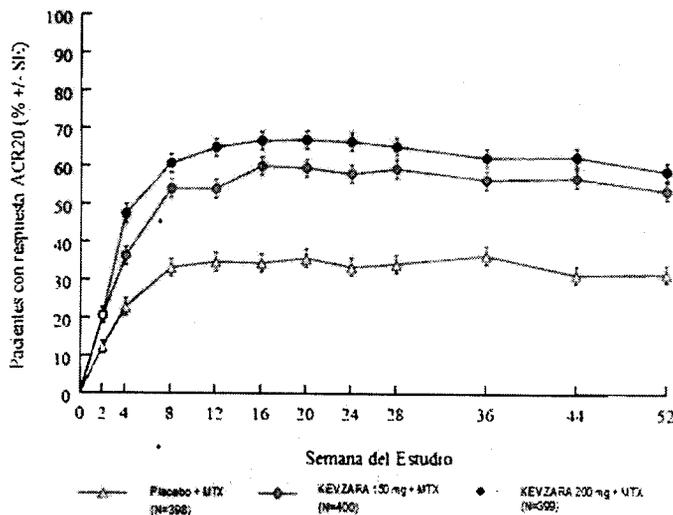
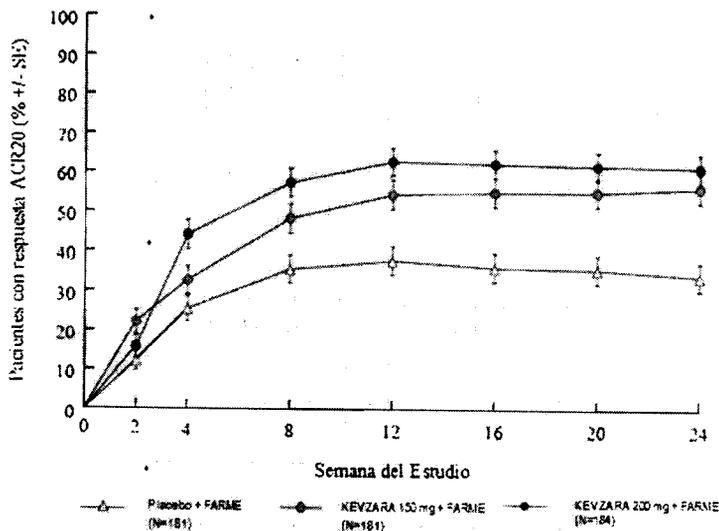


Figura 2: Porcentaje de Respuesta ACR20 por Visita para el Estudio 2/TARGET



CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

JE: 2018-08649793-APN-DECBR#ANMAT
Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



Tabla 4: Proporción de Pacientes con DAS28-PCR < 2,6 con Número de Articulaciones Activas Remanentes en la Semana 52 del Estudio 1/MOBILITY

DAS28-PCR < 2,6	Placebo + MTX N = 398	KEVZARA® 150 mg + MTX N = 400	KEVZARA® 200 mg + MTX N = 399
Proporción de pacientes con respuesta en la Semana 52 (n) Cociente de Probabilidad (Intervalo de confianza del 95%)*	8,5% (34)	31% (124) 4,866 (3,218; 7,357)	34,1% (136) 5,525 (3,673; 8,310)
De los pacientes con respuesta, proporción con 0 articulación activa (n)	61,8% (21)	34,7% (43)	50,7% (69)
De los pacientes con respuesta, proporción con 1 articulación activa (n)	23,5% (8)	21,8% (27)	12,5% (17)
De los pacientes con respuesta, proporción con 2 articulaciones activas (n)	5,9% (2)	15,3% (19)	14,7% (20)
De los pacientes con respuesta, proporción con 3 o más articulaciones activas (n)	8,8% (3)	28,2% (35)	22,1% (30)

* Intervalo de confianza $\geq 1,0$ indica que la diferencia estadística favorece a KEVZARA® versus placebo/FARME.

Los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR en la Semana 24 para los Estudios 1/MOBILITY y 2/TARGET se muestran en la Tabla 5. Los resultados en la semana 52 del Estudio 1/MOBILITY fueron similares a los resultados en la semana 24 para el Estudio 2/TARGET.

Tabla 5: Cambio promedio desde el valor de base de los componentes de puntuación de ACR en la Semana 24

Componente (rango)	MOBILITY			TARGET		
	Placebo + MTX (N = 398)	KEVZARA® 150 mg c2s* + MTX (N = 400)	KEVZARA® 200 mg c2s* + MTX (N = 399)	Placebo + MTX (N = 181)	KEVZARA® 150 mg c2s* + MTX (N = 181)	KEVZARA® 200 mg c2s* + MTX (N = 184)
Articulaciones dolorosas (0-68)	-14.38	-19.25 ^{***}	-19.00 ^{***}	-17.18	-17.30 [†]	-20.58 ^{***}
Articulaciones inflamadas (0-66)	-8.70	-11.84 ^{***}	-12.43 ^{***}	-12.12	-13.04 ^{**}	-14.03 ^{***}
VAS de dolor [†] (0-100 mm)	-19.43	-30.75 ^{***}	-34.35 ^{***}	-27.65	-36.28 ^{**}	-39.60 ^{***}
VAS global del médico [†] (0-100 mm)	-32.04	-40.69 ^{***}	-42.65 ^{***}	-39.44	-45.09 ^{***}	-48.08 ^{***}
VAS global del paciente [†] (0-100 mm)	-19.55	-30.41 ^{***}	-35.07 ^{***}	-28.06	-33.88 ^{**}	-37.36 ^{***}
HAQ-DI (0-3)	-0.43	-0.62 ^{***}	-0.64 ^{***}	-0.52	-0.60 [†]	-0.69 ^{**}
CRP	-0.14	-13.63 ^{***}	-18.04 ^{***}	-5.21	-13.11 ^{***}	-29.06 ^{***}

* c2s=cada dos semanas

† VAS=escala visual analógica

†valor p <0,01 para diferencia de placebo

** valor p <0,001 para diferencia de placebo

***valor p <0,0001 para diferencia de placebo

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 16 de 20
IF-2018-02649193-APN-DECBR#ANMAT
PLANA UTERO
Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



Respuesta Radiográfica

En el Estudio 1/MOBILITY se evaluó radiográficamente el daño articular estructural, expresado como cambio en la Puntuación Total van der Heijde-Sharp modificada (mTSS) y sus componentes, el puntaje de erosión y la disminución de los espacios articulares en la semana 52. Las radiografías de las manos y pies se obtuvieron en el período inicial, a las 24 y 52 semanas, y fueron clasificadas de manera independiente al menos por dos lectores bien entrenados, ciegos respecto al grupo de tratamiento y número de visita.

Ambas dosis de KEVZARA® + MTX fueron superiores al placebo + MTX en el cambio de la mTSS desde el período inicial hasta las semanas 24 y 52 (ver Tabla 6). Se informó menos progresión del puntaje de erosión y de disminución del espacio articular en las semanas 24 y 52, en los grupos de tratamiento con Sarilumab en comparación con el grupo placebo.

El tratamiento con KEVZARA® + MTX fue asociado con una progresión radiográfica menos significativa del daño estructural en comparación con placebo. En la semana 52, el 55,6% de los pacientes que recibieron KEVZARA® 200 mg y el 47,8% de los pacientes que recibieron KEVZARA® 150 mg, no presentaron progresión del daño estructural (definido como un cambio en la Puntuación Total de Sharp de cero o menos) en comparación con el 38,7% de los pacientes que recibieron placebo.

El tratamiento con KEVZARA® 200 mg y 150 mg + MTX inhibió la progresión del daño estructural en el 91% y el 68% respectivamente, en comparación con placebo + MTX en la semana 52.

Tabla 6: Media del Cambio Radiográfico desde el Período Inicial en la Semana 24 y en la Semana 52 del Estudio 1/MOBILITY

	MOBILITY		
	Respondedores inadecuados al MTX		
	Placebo + MTX (N = 398)	KEVZARA® 150 mg c2s* + MTX (N = 400)	KEVZARA® 200 mg c2s* + MTX (N = 399)
Cambio promedio en la Semana 24			
Puntuación total de Sharp modificada (mTSS)	1,22	0,54**	0,13***
Puntaje de Erosión (0-280)	0,68	0,26**	0,02***
Puntaje de disminución del espacio articular	0,54	0,28	0,12**
Cambio promedio en la Semana 52			
Puntuación total de Sharp modificada (mTSS) †	2,78	0,90***	0,25***
Puntaje de Erosión (0-280)	1,46	0,42***	0,05***
Puntaje de disminución del espacio articular	1,32	0,47**	0,20***

* c2s = cada dos semanas
 † valor p <0,01
 ** valor p <0,001
 *** valor p <0,0001
 ‡ Criterio de valoración primario

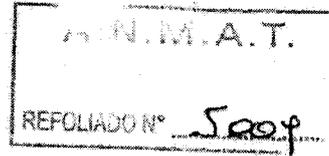
Respuesta de la Función Física

En los Estudios 1/MOBILITY y 2/TARGET se evaluaron la función física y la discapacidad por el Cuestionario de Evaluación de Salud (HAQ-DI). Los pacientes que recibieron KEVZARA® 200 mg y 150 mg + FARME cada dos semanas demostraron mayor mejoría en la función física desde el período

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
 Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
 Genzyme de Argentina S.A.

[Signature]
 ANMAT
 IF-2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT
 Genzyme de Argentina S.A.



inicial, en comparación con el placebo en la Semana 16 y en la Semana 12 en los Estudios 1 y 2 respectivamente.

El estudio 1/MOBILITY demostró mejoría significativa en la función física, según la puntuación del HAQ-DI en la semana 16, en comparación con placebo (-0,58; -0,54 y -0,30 para KEVZARA® 200 mg + MTX, KEVZARA® 150 mg + MTX y placebo + MTX, cada dos semanas, respectivamente). El estudio 2/TARGET demostró mejoría significativa en la puntuación del HAQ-DI en la semana 12 en comparación con placebo (-0,49; -0,50 y -0,29 para KEVZARA® 200 mg + FARME, KEVZARA® 150 mg + FARME y placebo + FARME, cada dos semanas, respectivamente).

En el estudio 1/MOBILITY la mejoría en la función física según la puntuación del HAQ-DI, se mantuvo hasta la semana 52 (-0,75; -0,71 y -0,46 para los grupos de tratamiento con KEVZARA® 200 mg + MTX, KEVZARA® 150 mg + MTX y placebo + MTX, respectivamente).

Los pacientes tratados con KEVZARA® + MTX (47,6% en el grupo de tratamiento con 200 mg y el 47,0% en el grupo de tratamiento con 150 mg) lograron una mejoría clínicamente relevante en el HAQ-DI (cambio desde el período inicial $\geq 0,3$ unidades) en la semana 52 en comparación con el 26,1% en el grupo de tratamiento con placebo + MTX.

Resultados informados por los pacientes

Se evaluó el estatus de salud general con el formulario corto de Encuesta de Salud (SF-36). En los Estudios 1/MOBILITY y 2/TARGET los pacientes que recibieron KEVZARA® 200 mg + FARME cada dos semanas o KEVZARA® 150 mg + FARME cada dos semanas, demostraron mayor mejoría en el resumen del componente físico (PCS) desde el período inicial en la semana 24, en comparación con placebo + FARME y ninguna desmejora en el resumen del componente mental (MCS). Los pacientes que recibieron KEVZARA® 200 mg + FARME informaron mayor mejoría con respecto al placebo en los dominios de funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, percepción general de salud, vitalidad, función social y salud mental.

La fatiga se evaluó mediante la escala FACIT-Fatiga. En MOBILITY y TARGET, los pacientes que recibieron Sarilumab 200 mg + FARME cada dos semanas o Sarilumab 150 mg + FARME cada dos semanas, demostraron una mejoría respecto al valor basal en comparación con el placebo + FARME.

Estudio controlado con Comparador activo

El estudio MONARCH fue un estudio aleatorizado de 24 semanas, doble ciego, con doble simulación que, comparó KEVZARA® 200 mg como monoterapia con adalimumab 40 mg como monoterapia administrado por vía subcutánea cada dos semanas en 369 pacientes con AR moderada a severa que no eran adecuados para el tratamiento con MTX, incluyendo aquellos con intolerancia o respondedores inadecuados a MTX.

KEVZARA® 200 mg fue superior a adalimumab 40 mg en la reducción de la actividad de la enfermedad y en la mejoría de la función física, con mayor número de pacientes alcanzando la remisión clínica de más de 24 semanas (ver Tabla 7).

CONFIDENCIAL

CR

Cynthia Testón
Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 18 de 20

CO

IF 2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT
Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

página 18 de 20



Tabla 7: Resultados de eficacia del estudio MONARCH

	Adalimumab 40 mg q2w* (N=185)	KEYZARA® 200 mg q2w (N=184)
DAS28-ESR (criterio primario)	-2,20 (0,106)	-3,28 (0,105)
Valor p versus adalimumab		< 0,0001
Remisión DAS28-ESR (< 2.6), n (%)	13 (7,0%)	49 (26,6%)
Valor p versus adalimumab		< 0,0001
Cociente de probabilidad (vs adalimumab)		4,879**
Respuesta ACR20, n (%)	108 (58,4%)	132 (71,7%)
Valor p versus adalimumab		0,0074
Respuesta ACR50, n (%)	55 (29,7%)	84 (45,7%)
Valor p versus adalimumab		0,0017
Respuesta ACR70, n (%)	22 (11,9%)	43 (23,4%)
Valor p versus adalimumab		0,0036
HAQ-DI	-0,43(0,045)	-0,61 (0,045)
Valor p versus adalimumab		0,0037

* Incluye pacientes que aumentaron la frecuencia de la administración de adalimumab 40 mg a 1 vez por semana debido a una respuesta inadecuada

** Los pacientes tratados con Sarilumab tuvieron aproximadamente cinco veces más probabilidades de lograr la remisión DAS-28 ESR (<2,6)

SOBREDOSIFICACIÓN

En los estudios clínicos, el aumento en la frecuencia de administración respecto al régimen recomendado cada 2 semanas no reveló ninguna cuestión de seguridad. No existe un tratamiento específico para la sobredosificación de KEYZARA. En caso de sobredosis, administrar tratamiento sintomático e iniciar medidas de apoyo.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A, POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

PRESENTACIONES

1 caja con 2 jeringas prellenadas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar.

CONFIDENCIAL

Cynthia Tesolin
Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 19 de 20

IF-2018-02649-93-APN-DECBR#ANMAT
Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

A.N.M.A.T.

Nº 5011



Proteger de la luz manteniéndolo en su envase original hTGPa el momento de su uso.

No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

El medicamento vence el último día del mes indicado en el envase.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al laboratorio a través del número de teléfono (11)4708-6900 o a la ANMAT a través de la página web: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamando a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por:

Sanofi Winthrop Industrie

1051 Boulevard Industriel

76580 LeTrait, Francia

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.Técnica: Liliana Otero, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado Nº

Última revisión: CCDS V2_KEVZARA_PI_27 May 2016 – Aprobado por Disposición Nº

OT

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal y Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 20 de 20

Liliana Otero
LILIANA OTERO
Dir. Técnica
Genzyme de Argentina S.A.
IP-2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT

página 20 de 20



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-02649793-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Enero de 2018

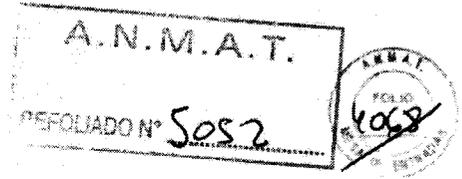
Referencia: KEVZARA Prospecto

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.16 16:24:13 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.16 16:24:15 -03'00'



Proyecto de PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE
KEVZARA®
SARILUMAB 150 y 200 mg
Solución para inyección – vía subcutánea

Jeringas prellenadas con 150 mg / 1,14mL
Jeringas prellenadas con 200 mg / 1,14 mL

INDUSTRIA FRANCESA
VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.
Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.
Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.
Utilice siempre KEVZARA® como su médico le ha indicado.
Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

CONSULTE CON SU MÉDICO O FARMACÉUTICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

¿Qué información importante debo conocer sobre KEVZARA®?
KEVZARA® puede causar efectos adversos serios, incluyendo:

Infecciones serias

KEVZARA® es un medicamento que afecta al sistema inmunológico. KEVZARA® puede disminuir la capacidad de su sistema inmunológico para combatir infecciones. Algunas personas tienen infecciones serias mientras utilizan KEVZARA®, incluyendo tuberculosis, e infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que pueden propagarse a todo el cuerpo. Ha habido casos de muerte a causa de estas infecciones.

Su médico efectuará un test para tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con KEVZARA®.

- Durante el tratamiento con KEVZARA®, su médico debe vigilar muy de cerca la existencia de signos y síntomas de tuberculosis.

Usted no debe comenzar a utilizar KEVZARA® si tiene cualquier tipo de infección, excepto que su médico le haya indicado hacerlo.

Antes de comenzar a utilizar KEVZARA®, informe a su médico si:

- piensa que tiene una infección o si tiene síntomas de una infección, con o sin

CONFIDENCIAL

Página 1 de 16

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Liliana Otero
IF-2018-02640426-AN-DECBR#ANMAT
M.N. 8.941
Genzyme de Argentina S.A.



fiebre, como sudoración o escalofríos, dolores musculares, tos, falta de aliento, flemas con sangre, pérdida de peso, piel caliente, enrojecida o dolorida o llagas en su cuerpo, diarrea o dolor estomacal, ardor al orinar o si orina con mayor frecuencia que lo normal, si se siente muy cansado.

- está siendo tratado por una infección, tiene gran cantidad de infecciones o tiene infecciones repetidas.
- tiene diabetes, HIV, o un sistema inmunológico débil. Las personas con estas condiciones tienen mayor probabilidad de contraer infecciones.
- tiene tuberculosis, o ha estado en contacto cercano con una persona con tuberculosis
- vive o ha viajado a determinados lugares donde hay mayor probabilidad de contraer ciertas infecciones por hongos (histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis). Estas infecciones pueden ocurrir con más frecuencia o empeorar si utiliza KEVZARA®. Pregunte a su médico si usted no sabe si ha estado o vivido en una de estas zonas.
- tiene o tuvo hepatitis B o hepatitis C.

Luego de iniciar KEVZARA®, informe a su médico de inmediato si usted tiene cualquier síntoma de infección.

Cambios en ciertas pruebas de laboratorio

Su médico debe hacerle pruebas sanguíneas antes de iniciar tratamiento con KEVZARA®, de 4 a 8 semanas después del inicio de KEVZARA®, y luego de acuerdo a criterio médico durante el tratamiento, para monitorear lo siguiente:

- Bajo recuento de neutrófilos. Los neutrófilos son glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a combatir infecciones bacterianas, estos pueden descender durante el tratamiento
- Bajo recuento de plaquetas. Las plaquetas son células sanguíneas que ayudan en el proceso de coagulación de la sangre y en la detención del sangrado y pueden descender durante el tratamiento
- aumento de ciertos valores en las pruebas de función hepática

Su médico no puede recetarle KEVZARA® si su recuento de neutrófilos o plaquetas es demasiado bajo o si las pruebas de la función hepática están elevadas.

Su médico puede indicarle interrumpir el tratamiento por un período de tiempo y/o disminuir la dosis si es necesario, debido a cambios en los resultados de los análisis de sangre.

Usted también puede presentar cambios en otras pruebas de laboratorio, como los niveles de colesterol en sangre. Su médico puede indicarle hacer análisis de sangre para chequear sus niveles de colesterol mientras usted está en tratamiento con KEVZARA®.

Perforación de estómago o intestino

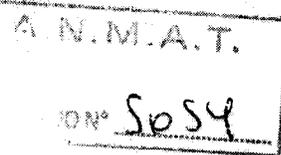
Informe a su médico si alguna vez ha tenido una enfermedad conocida como diverticulitis (inflamación de algunas partes del intestino grueso) o úlceras de estómago o de intestinos. Algunas personas que utilizan KEVZARA® pueden tener perforaciones en estómago o intestino. Esto ocurre más seguido en personas que además están siendo tratadas con

CONFIDENCIAL

Página 2 de 16

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Liliana Otero
IF-2018-02649426-ABN-DECBR#ANMAT
M.N. 8.941
Genzyme de Argentina S.A.



medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoesteroides o metotrexato. Informe inmediatamente a su médico si usted tiene fiebre o dolor en el estómago (abdomen) que no desaparece.

Cáncer

KEVZARA® podría disminuir la actividad de su sistema inmune. Los medicamentos que afectan el sistema inmunológico pueden aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Dígame a su médico si usted alguna vez ha tenido algún tipo de cáncer.

Para mayor información sobre efectos secundarios, ver 4. "Posibles efectos adversos".

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es KEVZARA® y para qué se utiliza?
2. Antes de utilizar KEVZARA®
3. ¿Cómo debo utilizar KEVZARA®?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Cómo debo conservar y mantener KEVZARA®?
6. Información adicional

1. ¿Qué es KEVZARA® y para qué se utiliza?

KEVZARA® es un medicamento inyectable, llamado bloqueante del receptor de interleucina 6 (IL6). KEVZARA® es usado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea de moderada a severamente activa (AR), después de haber utilizado al menos un medicamento de los llamados Fármacos Antirreumáticos Modificadores del curso de la Enfermedad (FARME), con respuesta inadecuada al mismo o con efectos adversos que lo han llevado a dejar de utilizar el medicamento.

2. Antes de usar KEVZARA®

No use KEVZARA® si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a sarilumab o a alguno de sus componentes (Ver sección 6)

Tenga especial cuidado con KEVZARA®:

¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir KEVZARA®?

Antes de utilizar KEVZARA®, asegúrese de hablar con su médico acerca de todas sus condiciones médicas, incluyendo si usted tiene:

- ha tenido una reacción alérgica a KEVZARA®
- una infección (ver "¿Qué información importante debo conocer sobre KEVZARA®?")
- problemas hepáticos
- dolor en el área del estómago o ha sido diagnosticado con diverticulitis o úlcera en estómago o intestino
- ha recibido recientemente vacunas o tiene planeado recibirlas
- una cirugía o algún procedimiento médico programado
- cualquier otra condición médica

CONFIDENCIAL

CH
Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Página 3 de 16

Liliana Detero
Liliana Detero
IF-2018-02649426-APN-DECBR#ANMAT
M.N. 8.941
Genzyme de Argentina S.A.

N.M.A.T.
CV 5055



- planea quedar embarazada o está embarazada. No se sabe si KEVZARA® dañará al feto.

Si usted está amamantando o planea hacerlo: su médico y usted decidirán si va a utilizar KEVZARA® mientras está amamantando.

Uso con otros medicamentos

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que utiliza o toma, incluyendo medicamentos de venta bajo receta, medicamentos de venta libre, medicamentos herbarios, vitaminas y suplementos dietarios.

Infórmele especialmente, si utiliza otros medicamentos para tratar artritis reumatoidea. Mientras esté utilizando KEVZARA®, usted no debe utilizar rituximab, etanercept, infliximab, anakinra, adalimumab, abatacept, certolizumab, golimumab, tocilizumab o tofacitinib. Utilizar KEVZARA® junto con estos medicamentos puede aumentar el riesgo de infección.

Algunos medicamentos pueden afectar el funcionamiento hepático. Consulte a su médico si no está seguro si su medicamento podría afectar el hígado.

Conozca los medicamentos que utiliza. Mantenga una lista de ellos para mostrar a su médico cuando reciba un nuevo medicamento.

3. ¿Cómo debo utilizar KEVZARA®?

Lea atentamente las instrucciones detalladas a continuación para el uso de este medicamento y la manera correcta de administrarse las inyecciones en su casa.

- KEVZARA® se administra como una inyección bajo la piel (inyección subcutánea).
- KEVZARA® viene como jeringa prellenada con dosis única (1 dosis). Su médico le prescribirá la dosis más adecuada para usted.
- Si su médico decide que usted u otra persona administren las inyecciones de KEVZARA® en su casa, usted o la persona que realice la aplicación, debe recibir entrenamiento sobre la manera correcta de inyectar KEVZARA®. No intente inyectar KEVZARA®, hasta que su médico le haya mostrado la manera correcta de hacerlo.
- La inyección de KEVZARA® debe administrarse cada 2 semanas.
- Si olvidó una dosis y han pasado 3 ó menos días desde la dosis olvidada, aplique su dosis tan pronto como pueda. Luego, administre la dosis siguiente en su horario regular. Si han pasado 4 días o más, o si no está seguro de cuándo administrarse la siguiente dosis de KEVZARA®, contacte a su médico para que le dé instrucciones.

4. Posibles efectos adversos

KEVZARA® puede causar efectos adversos serios, inclusive:

- Ver la sección "¿Qué información importante debo conocer sobre KEVZARA®?"

Los efectos adversos comunes con KEVZARA® incluyen:

- Enrojecimiento del sitio de inyección
- Infecciones del tracto respiratorio superior
- Infecciones del tracto urinario
- Congestión nasal, dolor de garganta, secreción nasal.

Cy

CONFIDENCIAL

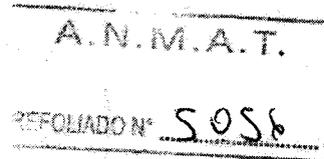
Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Página 4 de 16

Liliana Otero

Liliana Otero
Directora Técnica
M.N. 8.941
Genzyme de Argentina S.A.

página 4 de 16



Estos no son todos los efectos adversos de KEVZARA®.
Informe a su médico sobre cualquier efecto adverso que le moleste o que no desaparezca.
Para mayor información, consulte a su médico.

5. ¿Cómo debo conservar y mantener KEVZARA®?

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar.
Proteger de la luz manteniéndolo en su envase original hasta el momento de usar.
No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

6. Información adicional

No use KEVZARA® para una situación para la cual no le fue recetado. No le de KEVZARA® a otra persona, inclusive si presenta su misma condición. Puede hacerle daño.

Composición de KEVZARA®:

El principio activo es sarilumab.

Los demás componentes son: arginina, histidina, polisorbato 20, sucrosa, agua para inyección.

Presentaciones

1 caja con 2 jeringas prellenadas.

CS

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

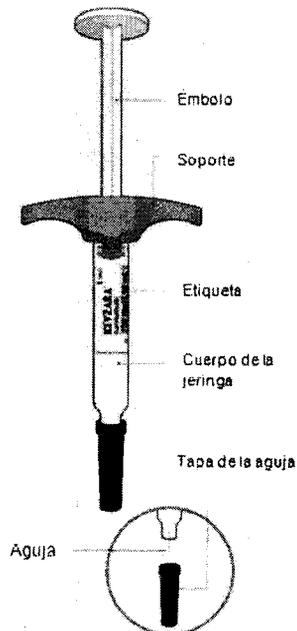
Página 5 de 16

Liliana Otero
IF-2018-02649426-APN-DECBR#ANMAT
M.N. 8.941
Genzyme de Argentina S.A.

página 5 de 16



**INSTRUCCIONES DE USO DE LA JERINGA PRELLENADA
KEVZARA® 150 mg**



Información importante

Este dispositivo es una jeringa prellenada de dosis única (denominada "jeringa" en estas instrucciones). Contiene 150 mg de sarilumab para inyectar debajo de la piel (inyección subcutánea), una vez cada 2 semanas.

Pida a su médico que le muestre la manera correcta de utilizar la jeringa antes de inyectarse por primera vez.

Lo que debe hacer

- ✓ Lea todas las instrucciones cuidadosamente antes de utilizar la jeringa.
 - ✓ Mantenga las jeringas no utilizadas en la caja original y consérvelas en la heladera (entre 2°C y 8°C).
 - ✓ Para transportar KEVZARA®, hágalo colocando el estuche en un recipiente aislado con gel refrigerante.
 - ✓ Deje la jeringa a temperatura ambiente antes de su uso.
- Use la jeringa dentro de los 14 días luego de retirarla de la heladera o del recipiente conservador de temperatura.
- Mantenga la jeringa fuera del alcance de los niños.

Lo que no debe hacer

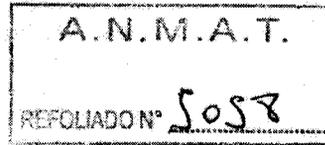
- ✗ No use la jeringa si está dañada, si falta la tapa de la aguja o si no está correctamente colocada.

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Página 6 de 16

Liliana Otero
IF-2018-02640426-APN-DECBR#ANMAT
M.N. 8.941
Genzyme de Argentina S.A.



- x No quite la tapa de la aguja hasta que no esté listo para administrarlo.
- x No toque la aguja.
- x No reutilice ni intente poner nuevamente la tapa en la jeringa.
- x No congele ni caliente la jeringa.
- x No exponga la jeringa a la luz directa del sol.
- x No inyecte a través de la ropa.

Guarde estas instrucciones para futuro uso.

Si tiene dudas, consulte con su médico o llame al (011) 4708 6900.

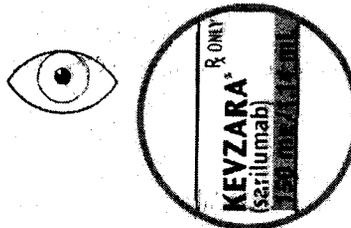
Etapa A: Preparándose para la inyección

1. Prepare todo lo necesario en una superficie de trabajo limpia y plana.

- Usted necesitará un paño con alcohol, algodón o gasa y un recipiente adecuado resistente a pinchazos para el descarte de las agujas.
- Retire una jeringa del envase sosteniéndola por el cuerpo de la jeringa. Mantenga las demás jeringas en la heladera dentro de su caja original.

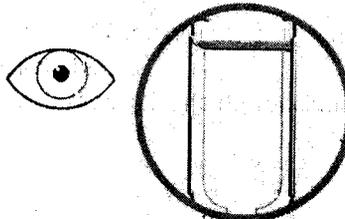
2. Mire la etiqueta.

- Compruebe si se trata del medicamento correcto y de la dosis correcta.
- Verifique la fecha de vencimiento.
- x NO utilice la jeringa si ha pasado la fecha de vencimiento.



3. Mire el medicamento

- Verifique que el líquido sea claro y de incoloro a amarillo pálido
- Usted podría ver una burbuja de aire, esto es normal.
- x NO inyecte el líquido si está turbio, descolorido o contiene partículas.



4. Deje reposar la jeringa en una superficie plana para que alcance la temperatura ambiente

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Página 7 de 16

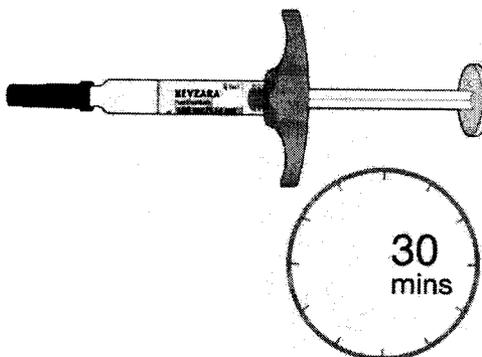
Liliana Otero
Directora Técnica
IF-2018-02649426-ABN-DECBR#ANMAT
M.N. 8.941
Genzyme de Argentina S.A.

página 7 de 16

A.N.M.A.T.
REFOLUADO N° 5088

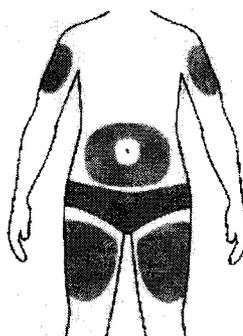


- Utilizar la jeringa a temperatura ambiente podría hacer que las inyecciones sean más cómodas.
- * NO utilice la jeringa si la misma estuvo afuera de la heladera por más de 14 días.
- * NO caliente la jeringa, deje que tome temperatura ambiente.



5. Seleccione el sitio de inyección

- Usted se puede inyectar en el muslo o vientre (abdomen), excepto en los 5 cm alrededor del ombligo. Si otra persona le aplica la inyección, se puede inyectar en el brazo.
- Cambie el sitio de inyección cada vez que se inyecte.
- * NO inyecte en piel que esté sensible, lesionada o con moretones.



● Sitios de inyección

6. Prepare el sitio de inyección

- Lave sus manos.
- Limpie la piel con un paño humedecido con alcohol.
- * NO vuelva a tocar el sitio de inyección antes de la inyección.

Etapas B: Administre la inyección

(Realice la Etapa B sólo después de completar la Etapa A "Preparándose para la inyección").

CONFIDENCIAL

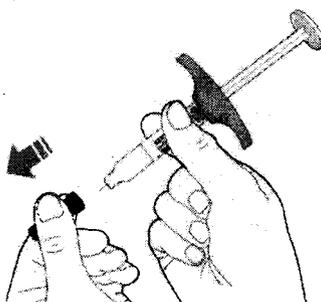
Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Página 8 de 16

Liliana Otero
Directora Técnica
M.N. 8.941
Genzyme de Argentina S.A.

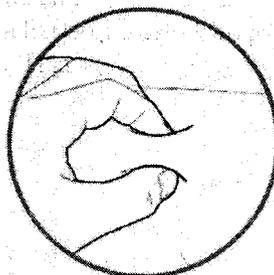
1. Retire la tapa de la aguja

- Sostenga la jeringa por el cuerpo, con la aguja apuntando hacia afuera.
- Mantenga sus manos lejos del émbolo.
- × No quite ninguna burbuja de aire de la jeringa.
- × No quite la tapa de la aguja hasta que esté listo para inyectar.
- × No vuelva a colocar la tapa de la aguja.

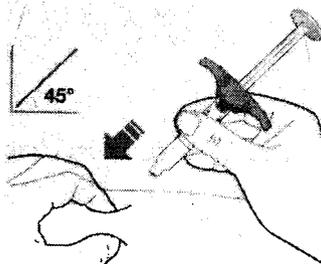


2. Pellizque la piel

- Use el dedo pulgar y el dedo índice para pellizcar un pliegue de la piel en el sitio de inyección.



3. Inserte la aguja en el pliegue de la piel con un ángulo aproximado de 45°.



4. Empuje el émbolo hacia abajo

- Empuje lentamente el émbolo hacia abajo, lo máximo posible, hasta que la jeringa esté vacía.

CONFIDENCIAL

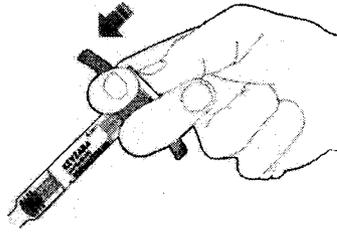
Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Página 9 de 16


Liliana Otero
IF-2018-02649425-APN-DECBR#ANMAT
M.N. 8.941
Genzyme de Argentina S.A.

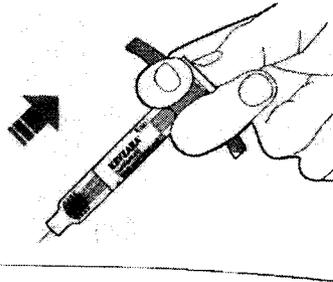
A.N.M.A.T.

GLADON° 5061



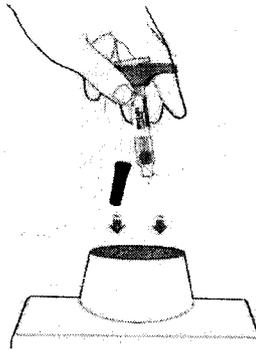
5. Antes de retirar la aguja, verifique que la jeringa está vacía.

- Retire la aguja con el mismo ángulo de la administración.
- Si ve sangre, presione el sitio con algodón o gasa.
- × No frote su piel después de la inyección.



6. Deseche la jeringa utilizada y la tapa en el recipiente adecuado para descarte de agujas

- Siempre mantenga el recipiente fuera del alcance de los niños.
- × No vuelva a colocar la tapa de la aguja.
- × No deseche la jeringa utilizada con los residuos domésticos.



CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Página 10 de 16

Liliana Otero
Directora Técnica
IF-2018-02649426-APN-DECBR#ANMAT
M.N. 8.941
Genzyme de Argentina S.A.

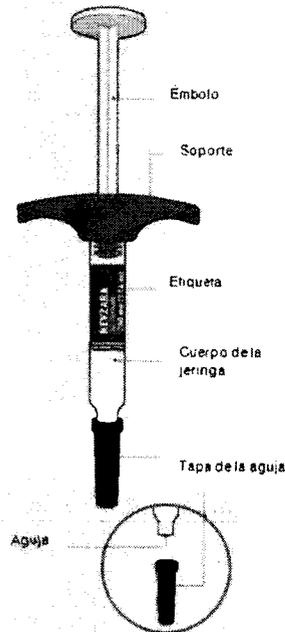
página 10 de 16

A.N.M.A.T.

REFOLIADO N° 5062



**INSTRUCCIONES DE USO DE LA JERINGA PRELENADA
KEVZARA® 200 mg**



Información importante

Este dispositivo es una jeringa prellenada de dosis única (denominada “jeringa” en estas instrucciones). Contiene 200 mg de sarilumab para inyectar debajo de la piel (inyección subcutánea), una vez cada 2 semanas.

Pida a su médico que le muestre la manera correcta de utilizar la jeringa antes de inyectarse por primera vez.

Lo que debe hacer

Lea todas las instrucciones cuidadosamente antes de utilizar la jeringa.

- ✓ Mantenga las jeringas no utilizadas en la caja original y consérvelas en la heladera (entre 2°C y 8°C).
- ✓ Para transportar KEVZARA®, hágalo colocando el estuche en un recipiente aislado con gel refrigerante
- ✓ Deje la jeringa a temperatura ambiente antes de su uso.
- ✓ Use la jeringa dentro de los 14 días luego de retirarla de la heladera o del recipiente conservador de temperatura.
- ✓ Mantenga la jeringa fuera del alcance de los niños.

Lo que no debe hacer

- ✗ No use la jeringa si está dañada, si falta la tapa de la aguja o si no está correctamente colocada.

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Página 11 de 16

Liliana Otero

IF-2018-02649426-ANMAT-DECBR#ANMAT
M.N. 8.941
Genzyme de Argentina S.A.



- x No quite la tapa de la aguja hasta que no esté listo para administrarlo.
- x No toque la aguja.
- x No reutilice ni intente poner nuevamente la tapa en la jeringa.
- x No congele ni caliente la jeringa.
- x No exponga la jeringa a la luz directa del sol.
- x No inyecte a través de la ropa.

Guarde estas instrucciones para futuro uso.

Si tiene dudas, consulte con su médico o llame al (011) 4708 6900.

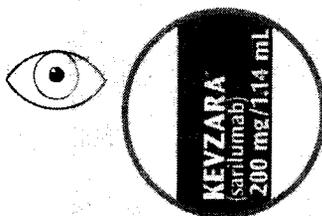
Etapa A: Preparándose para la inyección

1. Prepare todo lo necesario en una superficie de trabajo limpia y plana.

- Usted necesitará un paño con alcohol, algodón o gasa y un recipiente adecuado resistente a pinchazos para el descarte de las agujas.
- Retire una jeringa del envase sosteniéndola por el cuerpo de la jeringa. Mantenga las demás jeringas en la heladera dentro de su caja original.

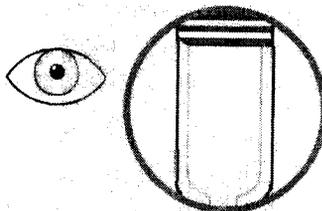
2. Mire la etiqueta.

- Compruebe si se trata del medicamento correcto y de la dosis correcta.
- Verifique la fecha de vencimiento.
- x NO utilice la jeringa si ha pasado la fecha de vencimiento.



3. Mire el medicamento

- Verifique que el líquido sea claro y de incoloro a amarillo pálido
- Usted podría ver una burbuja de aire, esto es normal.
- x NO inyecte el líquido si está turbio, descolorido o contiene partículas.



CONFIDENCIAL

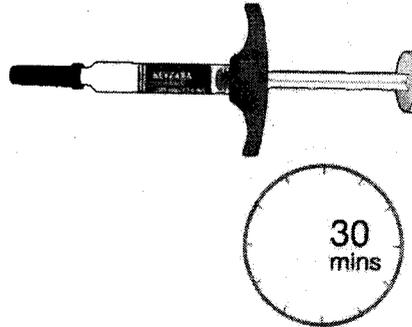
Cynthia Testolin
 Apoderada Legal
 DNI 20.742.031
 Genzyme de Argentina S.A.

Página 12 de 16

Liliana Otero
 IF-2018-02640426-AN-DECBR#ANMAT
 M.N. 8.941
 Genzyme de Argentina S.A.

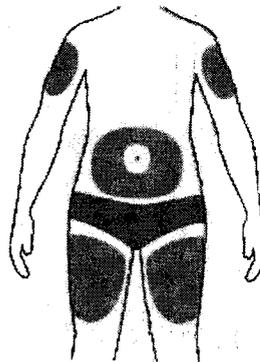
4. Deje reposar la jeringa en una superficie plana para que alcance la temperatura ambiente

- Utilizar la jeringa a temperatura ambiente podría hacer que las inyecciones sean más cómodas.
- × NO utilice la jeringa si la misma estuvo afuera de la heladera por más de 14 días.
- × NO caliente la jeringa, deje que tome temperatura ambiente.



5. Seleccione el sitio de inyección

- Usted se puede inyectar en el muslo o vientre (abdomen), excepto en los 5 cm alrededor del ombligo. Si otra persona le aplica la inyección, se puede inyectar en el brazo.
- Cambie el sitio de inyección cada vez que se inyecte.
- × NO inyecte en piel que esté sensible, lesionada, o con moretones.



● Sitios de inyección

6. Prepare el sitio de inyección

- Lave sus manos.
- Limpie la piel con un paño humedecido con alcohol.
- × NO vuelva a tocar el sitio de inyección antes de la inyección.

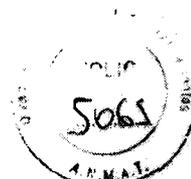
Etapa B: Administre la inyección

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Página 13 de 16

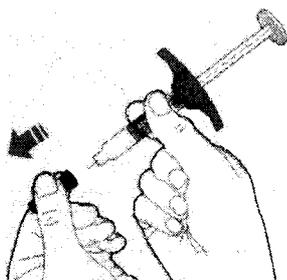
Liliana Otero
IF-2018-02649426-APN-DECBR#ANMAT
M.N. 8.941
Genzyme de Argentina S.A.



(Realice la Etapa B sólo después de completar la Etapa A "Preparándose para la inyección").

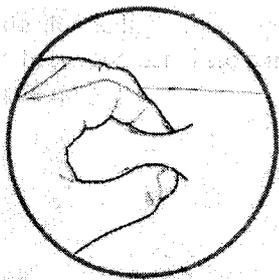
1. Retire la tapa de la aguja

- Sostenga la jeringa por el cuerpo, con la aguja apuntando hacia afuera.
- Mantenga sus manos lejos del émbolo.
- × No quite ninguna burbuja de aire de la jeringa.
- × No quite la tapa de la aguja hasta que esté listo para inyectar.
- × No vuelva a colocar la tapa de la aguja.

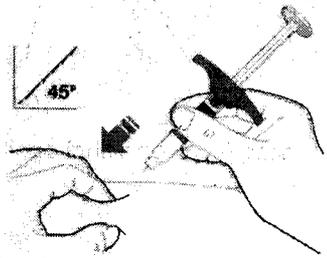


2. Pellizque la piel

- Use el dedo pulgar y el dedo índice para pellizcar un pliegue de la piel en el sitio de inyección.



3. Inserte la aguja en el pliegue de la piel con un ángulo aproximado de 45°.



4. Empuje el émbolo hacia abajo

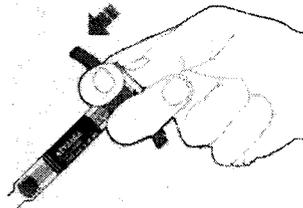
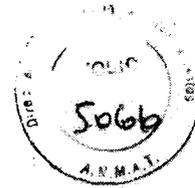
- Empuje lentamente el émbolo hacia abajo, lo máximo posible, hasta que la jeringa esté vacía.

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

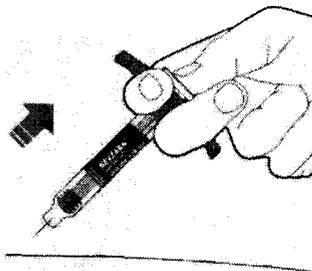
Página 14 de 16

Liliana Otero
IF-2018-02642641-ANMAT
M.N. 8.941
Genzyme de Argentina S.A.



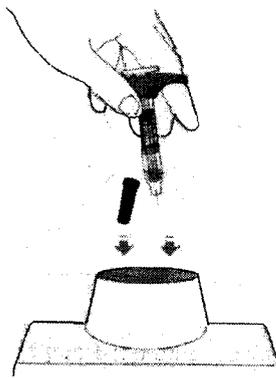
5. Antes de retirar la aguja, verifique que la jeringa está vacía.

- Retire la aguja con el mismo ángulo de la administración.
- Si ve sangre, presione el sitio con algodón o gasa.
- × No frote su piel después de la inyección.



6. Deseche la jeringa utilizada y la tapa en el recipiente adecuado para descarte de agujas

- Siempre mantenga el recipiente fuera del alcance de los niños.
- × No vuelva a colocar la tapa de la aguja.
- × No deseche la jeringa utilizada con los residuos domésticos.



MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

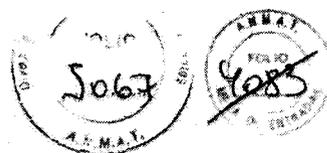
CONFIDENCIAL

Página 15 de 16

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Liliana Otero

IF-2018-02649425-APN-DECBR#ANMAT
M.N. 8.941
Genzyme de Argentina S.A.



ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCAÑO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

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

Venta bajo Receta

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° XX.XXX

Elaborado por:

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel
76580 LeTrait, Francia

Industria Francesa

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.. Técnica: Liliana Otero, Farmacéutica.

Última Revisión: CCDS V2_KEVZARA_PIP_sav001/May16 – Aprobado por Disposición ANMAT N°.....

CONFIDENCIAL

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Página 16 de 16


Liliana Otero
Directora Técnica
M.N. 8.591
Genzyme de Argentina S.A.

IF-2018-02649426-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-02649426-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Enero de 2018

Referencia: KEVZARA Info Paciente

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.16 16:23:04 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.16 16:23:06 -03'00'

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO Nº 5 8 6 6 5

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GENZYME DE ARGENTINA S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: KEVZARA

Nombre Genérico (IFA/s): SARILUMAB

Concentración: 150 mg y 200 mg

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 800
(C1084AAD), CABA

Principio activo/ común	Nombre	Contenido	Unidad de medida
SARILUMAB		150	mg
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica		Unidad de medida
Histidina		3,71	mg
Arginina		8,94	mg
Polisorbato 20		2,28	mg
Sacarosa		57	mg
Agua para inyectables		csp 1,14	ml

Principio activo/ común	Nombre	Contenido	Unidad de medida
SARILUMAB		200	mg
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica		Unidad de medida
Histidina		3,71	mg
Arginina		8,94	mg
Polisorbato 20		2,28	mg
Sacarosa		57	mg
Agua para inyectables		csp 1,14	ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s

Activos/s: Biotecnológico

Envase Primario: El sistema de cierre del envase comprende una jeringa de

vidrio transparente (de borosilicato tipo 1), de 1 ml, siliconada, equipada con una aguja de acero inoxidable fija (calibre 27, de 1/2 pulgada, 3 biseles y pared delgada) y cerrada con protección de aguja blanda de elastómero de estireno-butadieno (FM30/0) y tapón de émbolo de elastómero de bromobutilo y recubrimiento FluroTec® (4023/50). El soporte para dedos y la etiqueta del producto tienen colores diferentes para cada concentración, lo que permite la identificación visual entre ambas concentraciones. La concentración de 150 mg contiene un soporte para dedos de color naranja claro. La posología de 200 mg contiene un soporte para dedos de color naranja oscuro. Las jeringas prellenadas están ubicadas en una bandeja dentro de un estuche de cartulina.

Presentaciones: Envase con 2 jeringas prellenadas

Período de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) MESES

Forma de conservación: Conservar en heladera entre 2°C-8°C. No congelar. Proteger de la luz manteniéndolo en su envase original hasta el momento de usar.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA

Vía/s de administración: Subcutánea.

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) de actividad moderada a severa que presentaron respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

(FARME) o a inhibidores del factor de necrosis tumoral, administrado en combinación con FARME o como monoterapia.

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- REGENERON PHARMACEUTICALS INC., 81 Columbia Turnpike, Rensselaer, Nueva York, Estados Unidos. Fabricante del principio activo.
- SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, 1051 Boulevard Industriel, LeTrait, Normandía, Francia. Fabricante del producto terminado.
- REGENERON PHARMACEUTICALS INC., 81 Columbia Turnpike, Rensselaer, Nueva York, Estados Unidos. Laboratorio de control de calidad de IFA y granel, estudios de estabilidad de PT.
- REGENERON PHARMACEUTICALS INC., 26 Tech Vailery Drive, East Greenbush, Nueva York, Estados Unidos. Laboratorio de control de calidad de granel, ensayo de contaminantes virales.
- WUXI APTEC INC., 4751 League Island Blvd, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos. Laboratorio de control de calidad de IFA y granel, ensayos de contaminantes virales.
- WUXI APTEC INC., 2540 Executive Drive, St. Paul, Minnesota, Estados Unidos. Laboratorio de control de calidad de IFA y granel, ensayos de contaminantes virales.
- BIORELIANCE, 14920 Broschart Road, Rockville, Maryland, Estados Unidos. Laboratorio de control de calidad de IFA y granel, ensayos de

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

contaminantes virales.

- SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, 1051 Boulevard Industriel, Le Trait, Normandía, Francia. Laboratorio de control de calidad de jeringas prellenadas y estudios de liberación y estabilidad de PT.
- NELSON LABORATORIES INC., 6280 South Redwood Road, Salt Lake City, Utah, Estados Unidos. Laboratorio de control de calidad de jeringas prellenadas.
- SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, Brüningstrasse 50 Industriepark Höchst, Frankfurt am Main, Hessen, Alemania. Laboratorio de control de calidad de estudios de liberación y estabilidad de PT.

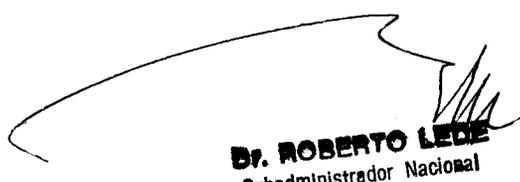
3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- GENZYME DE ARGENTINA S.A., Av. Fondo de la Legua 161, Boulogne, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la Disposición Autorizante.

Expediente N° 1-47-1110-347-16-1

DISPOSICIÓN N° **2033**
05 MAR 2018


Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A N M A T

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA