



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

Disposición

Número: DI-2018-2458-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 14 de Marzo de 2018

Referencia: EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-000655-16-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-000655-16-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nueva forma farmacéutica, envase primario, período de vida útil, fórmula, indicación, rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ILARIS / CANAKINUMAB Forma farmacéutica: POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 55.518.

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

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que a fojas 1866 a 1869 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 con 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 NOVARTIS ARGENTINA S.A. la nueva forma farmacéutica, envase primario, período de vida útil, fórmula, indicación, rótulos, prospecto e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada ILARIS / CANAKINUMAB Forma farmacéutica: POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 55.518.

ARTÍCULO 2º.- Acéptase el texto de rótulos que consta en el Anexo IF-2018-08123334-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Acéptase el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Acéptase el Anexo de Autorización de Modificaciones que consta en el Anexo IF-2018-08123061-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-000655-16-3

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.14 09:45:16 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: 2018.03.14 09:45:18 -0300'

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

ILARIS®

CANAKINUMAB

150 mg

Polvo para Solución Inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Suiza

Fórmula

Cada vial de Ilaris® con polvo para solución inyectable contiene:

Canakinumab..... 150 mg

Excipientes: Sacarosa 92,35 mg; L-Histidina 2,801 mg; Clorhidrato de L-Histidina monohidrato 1,673 mg; Polisorbato 80 0,6 mg.

Posología

Según prescripción médica

Conservar refrigerado de 2 a 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 55.518

Contenido

Envase conteniendo 1 vial de dosis única.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG – Schaffhauserstrasse, CH 4332, Stein, Suiza.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

® Marca Registrada


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Leitzman
de Buenos Aires
Calle Corrientes 1152
Buenos Aires

IF-2018-08123334-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

ILARIS®
CANAKINUMAB
150 mg/ml
Solución Inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Suiza

Fórmula

Cada vial de Ilaris® con solución inyectable contiene:

Canakinumab..... 150 mg
Excipientes: Manitol 49,2 mg; L-Histidina/Clorhidrato de L-Histidina monohidrato 3,10 mg; Polisorbato 80 0,40 mg, Agua para inyectables c.s.p..... 1 ml.

Posología

Según prescripción médica

Conservar refrigerado de 2 a 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 55.518

Contenido

Envase conteniendo 1 vial de dosis única.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG – Schaffhauserstrasse, CH 4332, Stein, Suiza.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

® Marca Registrada

[Handwritten signature]
NOVARTIS ARGENTINA S.A.
FARMACIA
CALLE RAMALLO 1851
BUENOS AIRES, ARGENTINA

IF-2018-08123334-APN-DECBR#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-08123334-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 22 de Febrero de 2018

Referencia: 1110-655-16-3 Rotulos

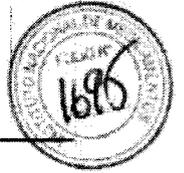
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

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 30715117564
Date: 2018.02.22 16:54:17 -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: 2018.02.22 16:54:18 -03'00'

ORIGINAL



Novartis

**Ilaris®
CANAKINUMAB**

Polvo para solución inyectable
Solución inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Suiza

FORMULA

Cada vial con polvo para solución inyectable de Ilaris® contiene:

Canakinumab..... 150 mg
Excipientes: sacarosa 92,35 mg, L-Histidina 2,801, Clorhidrato de L-Histidina 1,673 mg,
Polisorbato 80 0,60 mg.

Cada vial con solución inyectable de Ilaris® contiene:

Canakinumab..... 150 mg
Excipientes: Manitol 49,2 mg; L-Histidina/Clorhidrato de L-Histidina monohidrato 3,10
mg; Polisorbato 80 0,40 mg, Agua para inyectables c.s.p..... 1 ml.

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la interleuquina; código ATC: L04AC08.

INDICACIONES

Ilaris® (canakinumab) es un inhibidor de la interleuquina 1 beta indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios:

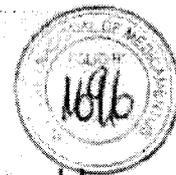
Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (CAPS)

Ilaris® está indicado en el tratamiento de adultos y niños de 2 años de edad en adelante que padecen síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), tales como:

- El síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), o urticaria familiar inducida por el frío (FCU).
- El síndrome de Muckle-Wells (MWS).
- La enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), o síndrome neurocutáneo articular crónico de la infancia (CINCA).

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



Síndrome Periódico Asociado al Receptor de Factor de Necrosis Tumoral (TRAPS)
Ilaris® está indicado para el tratamiento del Síndrome Periódico Asociado al Receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TRAPS) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o Deficiencia de Mevalonato Quinasa (MKD)

Ilaris® está indicado para el tratamiento del Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o Deficiencia de Mevalonato Quinasa (MKD) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

Fiebre Mediterránea Familiar (FMF)

Ilaris® está indicado para el tratamiento de la Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) en adultos y en niños de 2 años en adelante en los que la colchicina está contraindicada, no se tolera o no provee una respuesta adecuada a pesar de la administración de la dosis tolerable más elevada de colchicina.

Ilaris® se puede administrar en monoterapia o en combinación con colchicina.

Ilaris® también está indicado para el tratamiento de:

Enfermedad de Still

Ilaris® está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Still activa incluyendo la Enfermedad de Still del Adulto (AOSD) y la Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (SJIA) en pacientes de 2 años de edad o mayores que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento previo con Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) y corticosteroides sistémicos. Ilaris® puede ser administrado en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Artritis Gotosa

Ilaris® está indicado en el tratamiento sintomático de pacientes con ataques frecuentes de artritis gotosa, en los cuales el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y colchicina está contraindicado, no son tolerados, o no proveen la respuesta adecuada, y para los cuales cursos repetidos de corticoesteroides no son apropiados. Ilaris® también ha demostrado reducir la frecuencia de ataques subsecuentes.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

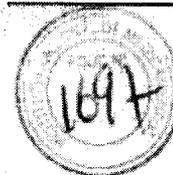
Modo de acción

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano, de isotipo IgG1/kappa, dirigido contra la interleuquina-1 beta (IL-1 β) anti-humana. Se une específicamente y con gran afinidad a la IL-1 β humana y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de su interacción con los receptores de IL-1 β , con lo cual impide la activación génica inducida por la IL-1 β y la producción de mediadores inflamatorios como la interleuquina-6 o la ciclooxigenasa-2. Por consiguiente, el canakinumab es apto para tratar enfermedades y patologías caracterizadas por la hiperproducción local o sistémica de IL-1 β .

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

2

ORIGINAL



Farmacodinamia

La producción excesiva de IL-1 β en las enfermedades inflamatorias puede causar una inflamación local o sistémica, un aumento de la producción de los marcadores inflamatorios proteína C-reactiva (PCR) o Amiloide A Sérico (AAS) y fiebre.

CAPS

Los pacientes con CAPS con una hiperproducción no controlada de IL-1 β (manifestada en forma de fiebre, fatiga, exantemas, artritis, leucocitosis intensa, trombocitosis y elevación de las proteínas de la fase aguda) responden rápidamente al canakinumab. Tras el tratamiento con canakinumab, las concentraciones de PCR y AAS, la leucocitosis y la trombocitosis se normalizan rápidamente.

Enfermedad de Still (AOSD y SJIA)

La enfermedad de Still del adulto y la artritis idiopática juvenil sistémica son enfermedades graves autoinflamatorias producidas por el sistema inmune innato a través de citoquinas proinflamatorias, entre las que destaca la interleuquina 1 beta (IL-1 β).

Las manifestaciones características de AOSD y SJIA son fiebre, exantema, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, poliserositis y artritis. El tratamiento con canakinumab produce una mejora rápida y duradera de las manifestaciones articulares y sistémicas de la SJIA, acompañada de una reducción significativa del número de articulaciones inflamadas, la resolución rápida de la fiebre y una disminución de las proteínas de la fase aguda de la inflamación en la mayoría de los pacientes (Ver Estudios clínicos).

Artritis Gotosa

Las crisis de artritis gotosa se originan por la activación de macrófagos residentes y por la sobreproducción concomitante de IL-1 β , lo que da lugar a una respuesta inflamatoria aguda y dolorosa. La síntesis de IL-1 β por parte de los macrófagos, desencadenada por la presencia de cristales de urato (urato monosódico monohidratado) en la articulación y los tejidos circundantes, activa el complejo «NALP3-inflamosoma». Otros activadores del sistema inmune innato, como los agonistas endógenos de receptores de tipo Toll, pueden contribuir a la activación de la transcripción del gen *IL1B* con la que se inician las crisis de gota. Tras el tratamiento con canakinumab, los marcadores inflamatorios «proteína C-reactiva» (PCR) o «Amiloide A Sérico» (AAS) y los signos de la inflamación aguda (p.ej., el dolor, la tumefacción y el rubor) desaparecen rápidamente en la articulación afectada.

Farmacocinética

Absorción

En pacientes adultos con CAPS la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de canakinumab se registró aproximadamente 7 días después de la administración subcutánea de una dosis única de 150 mg. La vida media terminal fue de 26 días. Según los resultados de un análisis farmacocinético poblacional, que incluyó niños a partir de 2 años de edad, la biodisponibilidad absoluta estimada tras la administración subcutánea de canakinumab fue del 66%. Los parámetros que permiten valorar la exposición (como el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$) aumentan de forma proporcional a la dosis en la gama de dosis de entre 0,30 y 10,0 mg/kg,

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

3

ORIGINAL



administradas como infusión intravenosa, o de entre 150 y 600 mg, administradas como inyección subcutánea.

Distribución

Canakinumab se fija a la IL-1 β sérica. El volumen de distribución (V_{ss}) de canakinumab depende del peso corporal. Se ha estimado en 6,2 litros en los pacientes con CAPS que pesan 70 Kg, en 5,0 litros en un paciente con síndrome de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) que pesa 55 Kg y en 3,2 litros en un paciente con SJIA que pesan 33 Kg y en 7,9 litros en un paciente con gota de 93 Kg de peso. El cociente de acumulación previsto fue de 1,3, 1,6 y 1,1 veces tras 6 meses de administración subcutánea de 150 mg de canakinumab cada 8 semanas, de 4 mg/Kg de canakinumab cada 4 semanas y de 150 mg de canakinumab cada 12 semanas, respectivamente (Ver Posología, dosificación/modo de administración).

Eliminación

El *Clearance* de canakinumab varió en función del peso corporal., y su valor estimado para un paciente de 70 Kg con CAPS fue de 0,17 L/día, en un paciente con síndrome de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) que pesa 55 Kg fue de 0,14 L/día, para un paciente con SJIA de peso corporal 33 Kg fue de 0,11 L/día y el valor estimado para pacientes de 93 Kg con Artritis Gotosa fue 0.23 L. Después de considerar las diferencias de pesos corporales, no se observaron diferencias clínicamente significativas en las propiedades farmacocinéticas de canakinumab entre los pacientes con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA y con artritis gotosa. Tras la administración repetida no se observaron indicios de *clearance* acelerado ni cambios dependientes del tiempo en las propiedades farmacocinéticas de canakinumab. Después de corregir los datos en función del peso corporal no se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo ni la edad.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos, las concentraciones máximas de canakinumab se registraron 2-7 días después de la administración subcutánea de una dosis única de 150 mg ó 2 mg/Kg de canakinumab en pacientes de 4 años de edad y mayores. La vida media terminal osciló entre 22,9-25,7 días, y las propiedades farmacocinéticas fueron similares a las observadas en los adultos.

Según el análisis del modelo de farmacocinética poblacional en CAPS, la farmacocinética de canakinumab en niños de 2 a <4 años de edad era similar a la de los pacientes de 4 años en adelante.

Un análisis farmacocinético adicional demostró que la farmacocinética de canakinumab en 6 pacientes con CAPS pediátricos menores de 2 años fue similar a la farmacocinética en pacientes de 2 años y mayores de 2 años de edad.

Las propiedades farmacocinéticas son similares en las poblaciones pediátricas con CAPS, síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) y población pediátrica con SJIA.

En la SJIA, los parámetros de exposición (como el AUC y la C_{max}) entre los grupos de 2 a <20 años de edad son comparables tras la administración subcutánea de 4 mg/Kg de canakinumab cada 4 semanas.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Firma: _____
Código: _____
Fecha: _____
Lugar: _____

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

4

ORIGINAL



SJIA en adultos jóvenes y AOSD

De acuerdo con el análisis del modelo farmacocinético poblacional, la farmacocinética de canakinumab en pacientes adultos jóvenes con SJIA de 16 a 20 años de edad fue similar a la de pacientes menores de 16 años de edad. Las exposiciones predecibles de canakinumab en estado estacionario al nivel de dosis de 4 mg/Kg (máximo 300 mg) en pacientes mayores de 20 años de edad fueron comparables a las observadas en pacientes con SJIA menores de 20 años de edad.

En los síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF), las concentraciones mínimas de los parámetros de exposición entre los grupos de 2 a <20 años de edad fueron comparables tras la administración subcutánea de 2 mg/Kg de canakinumab cada 4 semanas.

Población de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

No se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos basados en clearance o volúmenes de distribución entre pacientes geriátricos y pacientes adultos <65 años de edad.

Estudios Clínicos

CAPS

Se ha demostrado la eficacia y la seguridad de Ilaris® en pacientes con diferentes fenotipos de CAPS (FCAS/FCU, MWS y NOMID/CINCA) y distintos grados de gravedad de la enfermedad.

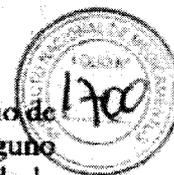
En el estudio de Fase I/II, los efectos del tratamiento con Ilaris® se manifestaron de inmediato, produciendo la desaparición o una mejoría clínica significativa de los síntomas durante el primer día después de la administración. Los parámetros de laboratorio, tales como la PCR y el AAS elevados, la neutrofilia y la trombocitosis, se normalizaron rápidamente unos días después de la inyección de Ilaris®.

El estudio fundamental fue un estudio multicéntrico de 48 semanas de duración, dividido en tres partes: un periodo de 8 semanas de tratamiento sin ciego (parte I), un periodo de 24 semanas de retirada del tratamiento aleatorizada, con doble ciego y controlada con placebo (parte II), y un periodo de 16 semanas de tratamiento sin ciego (parte III). El objetivo del estudio consistió en evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del Ilaris® en pacientes con CAPS.

- **Parte I:** en el 97% de los pacientes se observó una respuesta completa a Ilaris®, tanto clínica como de los biomarcadores (definida como una combinación de: la valoración global de la enfermedad autoinflamatoria y cutánea por parte del médico igual o inferior a mínima, y concentraciones de PCR o AAS inferiores a 10 mg/L), dentro de los 7 días tras el inicio del tratamiento. Se observaron mejorías significativas de la valoración clínica de la actividad autoinflamatoria de la enfermedad por parte del médico - valoración global de la actividad autoinflamatoria de la enfermedad, valoración de la actividad cutánea (erupción urticarial), de las artralgias, mialgias, cefaleas/migrañas, conjuntivitis y fatiga/malestar, valoración de otros síntomas conexos- y de la valoración de los síntomas por el paciente.

Novartis Argentina S.A.
IF-2018-08123220-APN=DECBR#ANMAT
5

ORIGINAL



- **Parte II:** en el periodo de retirada del tratamiento del estudio fundamental, el criterio de valoración principal se definió como la recidiva/rebote de la enfermedad. En ninguno (0%) de los pacientes asignados al tratamiento con Ilaris® se observó rebrote de la enfermedad, pero sí en el 81% de los asignados al tratamiento con placebo.
- **Parte III:** los pacientes tratados con placebo en la parte II que participaron en la fase de extensión del tratamiento con Ilaris® mostraron una mejoría significativa, tanto clínica como serológica, de la actividad de la enfermedad, similar a la de los pacientes tratados continuamente con Ilaris®.

Se llevaron a cabo dos estudios abiertos de fase III prolongados, y no comparativos. Uno de ellos era un estudio de la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de canakinumab en pacientes con CAPS. La duración total del tratamiento estuvo comprendida entre 6 meses y 2 años. El otro estudio era un ensayo abierto con canakinumab para evaluar su eficacia y su seguridad en pacientes japoneses con CAPS durante 24 semanas, con una fase de extensión de hasta 48 semanas. El objetivo principal consistió en determinar la proporción de pacientes sin recaídas en la semana 24, incluidos aquellos en los que se había aumentado la dosis.

Según el análisis de los datos combinados de eficacia de estos dos estudios, el 65,6% de los pacientes que no habían sido tratados anteriormente con canakinumab lograron una respuesta completa con dosis de 150 mg o de 2 mg/Kg, mientras que el 85,2% de los pacientes la alcanzaron con cualquiera de las dosis. De los pacientes que recibieron dosis de 600 mg o de 8 mg/Kg (o incluso más altas), el 43,8% lograron una respuesta completa. La proporción de pacientes que lograron una respuesta completa fue más baja entre los que tenían entre 2 y <4 años (57,1%) que entre los pacientes pediátricos de más edad o los adultos. Del total de los pacientes que alcanzaron una respuesta completa, el 89,3% mantuvo la respuesta sin recaídas.

La experiencia adquirida en pacientes individuales que presentaron una respuesta completa tras elevar la dosis hasta 600 mg (8mg/Kg) cada ocho semanas indica que dosis más elevadas pueden ser beneficiosas en pacientes en los que no se alcance una respuesta completa o no se logre mantenerla con las dosis recomendadas (150 mg, ó 2 mg/Kg en pacientes de peso entre 15-40 Kg). Una dosis mayor fue administrada más frecuentemente a los pacientes en el grupo de edad de 2 a <4 años con síntomas de NOMID/CINCA comparados con FCAS o MWS.

Población pediátrica

En los ensayos clínicos sobre Ilaris® en CAPS participaron 80 pacientes pediátricos de 2-17 años. En general no se observaron diferencias clínicamente significativas de la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de Ilaris® en los pacientes pediátricos en comparación con la población general de pacientes con CAPS (que consta de pacientes adultos y pediátricos, N=211). La mayoría de los pacientes pediátricos alcanzaron mejoría de los síntomas clínicos y de los marcadores de inflamación (p. ej., amiloide sérico A y PCR).

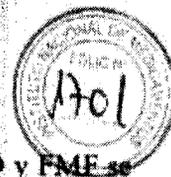
Se realizó un estudio abierto de 56 semanas para evaluar la eficiencia, seguridad y tolerabilidad de Ilaris® en pacientes CAPS ≤ 4 años de edad. Se evaluaron 17 pacientes (incluyendo 6 pacientes menores de 2 años de edad) utilizando dosis iniciales basadas en el peso de 2-8 mg/kg. El estudio también evaluó el efecto de canakinumab en el desarrollo de anticuerpos para vacunas infantiles estándares. No se observaron diferencias en la seguridad y eficiencia en pacientes menores de 2 años en comparación con pacientes de 2 años y mayores de 2 años de edad. Todos los pacientes que recibieron vacunas inactivadas (N=7), según estándar de cuidado para niños, desarrollaron niveles protectores de anticuerpos.

Novartis Argentina S.A.

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

6

ORIGINAL



TRAPS, HIDS/MKD y FMF

La eficacia y la seguridad de Ilaris® para el tratamiento de TRAPS, HIDS/MKD y FMF se demostró en un solo estudio fundamental de 4 partes (N2301) que incluyó tres cohortes independientes según la enfermedad y en el que participaron 185 pacientes >28 días de edad. En la Parte I, los pacientes mayores de 2 años de cada cohorte de enfermedad pasaron a un período de selección de 12 semanas durante el que se evaluó si se encontraban ante el inicio de la reagudización de la enfermedad. En la Parte II, los pacientes que presentaban un inicio de la reagudización fueron asignados aleatoriamente a dos grupos para un período de tratamiento de 16 semanas, con doble enmascaramiento y comparación con placebo, en el que los pacientes recibían cada 4 semanas 150 mg de Ilaris® (2 mg/Kg para los pacientes ≤40 Kg) por vía subcutánea o placebo según el grupo. Los pacientes que completaron 16 semanas de tratamiento, clasificados como respondedores al tratamiento, volvieron a ser asignados aleatoriamente a dos grupos para un período de retirada del medicamento con doble enmascaramiento de 24 semanas (Parte III) en el que, según el grupo al que se les hubiera asignado, recibían o bien 150 mg de Ilaris (2 mg/kg para los pacientes ≤40 Kg) por vía subcutánea o placebo cada 8 semanas. Todos los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris® (2 mg/Kg para los pacientes ≤40 Kg) cada 8 semanas que no presentaron una reagudización pasaron a un período abierto de extensión del tratamiento de 72 semanas (Parte IV), en el que recibieron 150 mg de Ilaris® (2 mg/Kg para los pacientes ≤40 Kg) cada 8 semanas. En los pacientes tratados con Ilaris® que presentaron una reagudización de la enfermedad se permitió que redujeran su intervalo de administración volviendo a los 150 mg cada 4 semanas, y posteriormente aumentarían gradualmente la dosis hasta 300 mg (4 mg/Kg para pacientes ≤40 Kg) cada 4 semanas en caso necesario. Los pacientes que, tras ser asignados al grupo del placebo para la Parte III en la segunda aleatorización, no presentaron una reagudización en dicha parte del estudio, pasaron a la Parte IV, pero no recibieron más tratamiento. Los pacientes que, tras ser asignados al grupo del placebo en la segunda aleatorización, presentaron una reagudización, pasaron al grupo de tratamiento sin enmascaramiento y recibieron 150 mg de Ilaris® (2 mg/Kg para los pacientes ≤40 Kg) cada 8 semanas.

En la Parte II, los pacientes tratados con Ilaris® cuya reagudización de la enfermedad no se resolvió o que presentaban una actividad persistente de la enfermedad desde el día 8 hasta el día 14 (VGM ≥2 o PCR >10 mg/L y sin una reducción de al menos un 40% desde el inicio) recibieron una dosis adicional de 150 mg (o 2 mg/Kg para pacientes ≤40 Kg). Los pacientes tratados con Ilaris® cuya reagudización de la enfermedad no se resolvió o que presentaban una actividad persistente de la enfermedad desde el día 15 hasta el día 28 (VGM ≥2 o PCR >10 mg/L sin una reducción de al menos un 70% desde el inicio) recibieron una dosis adicional de 150 mg (o 2 mg/Kg para pacientes ≤40 Kg). También se les aumentó la dosis gradualmente a los pacientes que recibían Ilaris® en la Parte II y presentaban VGM ≥2 y PCR ≥30 mg/l el día 29 o posteriormente. Todos los pacientes que precisaron un aumento de la dosis continuaron recibiendo la dosis más elevada de 300 mg (o 4 mg/Kg para pacientes ≤40 Kg) cada 4 semanas.

El criterio principal de valoración de la eficacia del período de tratamiento aleatorizado (Parte II) fue el porcentaje de los pacientes respondedores dentro de cada cohorte que el día 15 presentaron una resolución del índice de reagudización de la enfermedad, y que no experimentaron una nueva reagudización durante el resto de las 16 semanas de tratamiento. La resolución del índice de reagudización de la enfermedad se definió como tener una puntuación <2 en la valoración global por parte del médico (VGM) actividad mínima o ausencia de la enfermedad*) y valores normales de PCR (≤10 mg/L) o una reducción ≥70% con respecto al inicio. Una nueva reagudización se definió como una puntuación en la VGM



≥ 2 («enfermedad leve, moderada o grave») y una PCR ≥ 30 mg/L. Los criterios secundarios de valoración, todos basados en los resultados en la semana 16 (fin de la Parte II), incluyeron el porcentaje de pacientes que alcanzaron una puntuación de la VGM < 2 , el porcentaje de pacientes con remisión serológica (definida como PCR ≤ 10 mg/L) y el porcentaje de pacientes con nivel de SAA normalizado (definido como SAA ≤ 10 mg/L).

En relación con el criterio principal de valoración de la eficacia, Ilaris® fue superior al placebo en las 3 cohortes de enfermedad en cuanto al porcentaje de pacientes en los que se resolvió la reagudización inicial de la enfermedad en el día 15 y que no presentaron ninguna otra reagudización durante el resto de las 16 semanas de tratamiento. Ilaris® también demostró una eficacia superior en comparación con el placebo en las 3 cohortes en cuanto a los criterios secundarios de valoración de VGM < 2 y PCR ≤ 10 mg/L. Un porcentaje más elevado de pacientes alcanzó una SAA normalizada (≤ 10 mg/L) en la semana 16 con el tratamiento de Ilaris® en comparación con el placebo en las 3 cohortes. Además, se observó una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con TRAPS.

Aumento de la dosis

En un análisis exploratorio del criterio principal de valoración, el porcentaje de pacientes que presentaron respuesta en las 3 cohortes fue mayor si, en el primer mes, la dosis de los pacientes tratados con Ilaris® aumentaba hasta 300 mg (o 4 mg/Kg para pacientes ≤ 40 Kg de peso) cada 4 semanas.

Evaluación Médica Global (PGA) de la mejora a través del tiempo.

Se observaron mejoras rápidas y sostenidas en las puntuaciones PGA de actividad de la enfermedad en los pacientes asignados al azar para recibir tratamiento con Ilaris® 150 mg cada 4 semanas en las 3 cohortes de enfermedades. Una alta proporción de pacientes pasó de «moderado» o «grave» (PGA > 2) a «sin» o actividad de la enfermedad «mínima» (PGA < 2) tempranamente en el día 15, y esta respuesta se mantuvo hasta el final de la parte II.

Puntuación del Índice de Actividad de Enfermedad Autoinflamatoria (AIDAI)

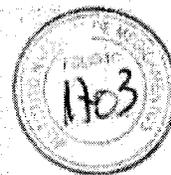
La Puntuación AIDAI es un índice diario del paciente formada por los 12 componentes siguientes: fiebre, $\geq 38^\circ\text{C}$, síntomas generales, dolor abdominal; náusea/vómitos, diarrea, dolor de cabeza, dolor en el pecho, nódulos dolorosos, artralgias o mialgias, hinchazón de las articulaciones, manifestaciones oculares y erupciones en la piel. En general, las reducciones en la puntuación media AIDAI se observaron en la semana 2 para los pacientes randomizados a Ilaris® 150 mg cada 4 semanas y continuaron hasta la semana 16 en las 3 cohortes de la enfermedad.

Tiempo de resolución de la fiebre

El tiempo medio de la primera resolución de la fiebre fue de 1 a 1,5 días más corto en pacientes asignados al azar de Ilaris® 150 mg cada 4 semanas, comparado con placebo, en las 3 cohortes de enfermedad.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
 Calle 4500, 11100000
 Ciudad de Buenos Aires, Argentina
 Teléfono: (54) 11 4780 1111

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT



Mediciones de salud relacionadas a la calidad de vida

Cuestionario de Salud (SF-12)

El cuestionario SF-12 consistió en 12 preguntas sobre 8 sub-escalas (función física, dolor, salud mental y general, vitalidad, función social, salud física y emocional). Las sub-escalas fueron agregadas para obtener una puntuación del resumen del componente-físico (PCS) y una puntuación del resumen del componente-mental (MCS) en pacientes de 18 años de edad y mayores. En general, incrementos en las puntuaciones media PCS y MCS se observaron en la semana 16 en las 3 cohortes de la enfermedad.

Cuestionario de salud infantil- Formulario para padres 50 (CHQ-PF50)

El CHQ-PF50 consiste en dos puntuaciones agregadas de componentes físico y psicológico, que fue usado para analizar el impacto de TRAPS, HIDS/MKD y FMF en la calidad de vida de un niño desde la perspectiva de los padres. En general, los aumentos en ambas puntuaciones fueron observados a la semana 16 en las tres cohortes de la enfermedad.

TRAPS

En la cohorte de TRAPS ($n=46$), el 45,5% de los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris® o 2 mg/Kg alcanzaron una respuesta completa frente al 8,3% de los pacientes que recibían placebo ($p=0,005$). Para los criterios secundarios de valoración, el 45,5% de los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris® (o 2 mg/Kg para pacientes ≤ 40 Kg de peso) alcanzaron la VGM < 2 («actividad de la enfermedad mínima o ausente») frente a un 4,2% de los pacientes que recibían placebo al final de la Parte II ($p = 0,0028$). Un 36,4% de los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris® (o 2 mg/Kg para pacientes ≤ 40 Kg de peso) alcanzaron una remisión serológica (medida como PCR ≤ 10 mg/L) frente a un 8,3% de los pacientes que recibían placebo ($p = 0,0149$). El tratamiento con Ilaris® normalizó los niveles de SAA (definidos como ≤ 10 mg/L) en un porcentaje significativamente mayor de los pacientes tratados con Ilaris® (27,3%) en comparación con los pacientes que recibían placebo (0%) ($p = 0,0235$).

Aumento de la dosis

El aumento de la dosis mejoró aún más el control de las reagudizaciones en los pacientes con TRAPS. Con el aumento de la dosis hasta 300 mg cada 4 semanas (o 4 mg/Kg) antes del día 29, el 72,7% de los pacientes con TRAPS tratados con Ilaris® resolvieron la reagudización inicial en el día 29 y no presentaron ninguna otra reagudización en 16 semanas.

Evaluación Médica Global (PGA) de la mejora a través del tiempo.

La proporción de pacientes con TRAPS tratados con Ilaris® con actividad de la enfermedad grave o moderada disminuyó de 59,1 % (50% moderado y 9,1% grave) a 4,5% (solo moderada; 0% grave) a la semana 16. La proporción de pacientes con TRAPS tratados con Ilaris® con actividad de la enfermedad nula o mínima se incrementó de 0% a 81,8% (63,3% nula y 18,2% mínima) en la semana 16.

Novartis Argentina S.A.

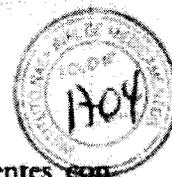
Farm. Sergio Martínez

Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Registro de Comercio: M 11521

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



Puntuación del índice de actividad de enfermedad Auto-inflamatoria (AIDAI)

Se observaron mejoras rápidas y sostenidas en la puntuación AIDAI en pacientes con TRAPS tratados con Ilaris®. Reducciones en la media basal de la puntuación AIDAI fueron observadas en la semana 2 y continuaron hasta la semana 16. El valor de mediana de AIDAI al inicio de 3,71 en pacientes con TRAPS tratados con Ilaris® disminuyó a 0,62 en la semana 16 (mediana del cambio -2,13).

Tiempo de resolución de la fiebre

En los pacientes con TRAPS, el tiempo medio de la primera resolución de la fiebre fue de 2,0 días para pacientes recibiendo Ilaris® 150 mg cada 4 semanas comparado a 3,5 días para pacientes recibiendo placebo ($p=0,0393$).

Cuestionario de Salud (SF-12)

Se observaron incrementos en las puntuaciones SF-12 PCS y MCS luego de 16 semanas de tratamiento con Ilaris®. La puntuación media PCS se incrementó de 36,12 al inicio a 50,36 en la semana 16 y la puntuación media del MCS se incrementó de 40,20 al inicio a 49,22 al día 29, pero disminuyó a 43,25 a la semana 16.

Cuestionario de salud infantil- Formulario para padres 50 (CHQ-PF50)

En los pacientes con TRAPS aleatorizados tratados con Ilaris®, la puntuación media del resumen del componente físico se incrementó de 30,8 al inicio a 49,2 al final de la semana 16. La puntuación media del resumen del componente psicológico disminuyó del 48,6 al inicio a 48,2 al final de la semana 16.

HIDS/MKD

En la cohorte de HIDS/MKD ($n=72$), el 35,1% de los pacientes tratados con 150 mg o 2 mg/Kg de Ilaris® alcanzaron una respuesta completa frente al 5,7% de los pacientes que recibían placebo ($p=0,0020$). En cuanto a los criterios secundarios de valoración, al final de la Parte II el 46,0% de los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris (o 2 mg/Kg para pacientes ≤ 40 Kg de peso) alcanzaron la VGM < 2 («actividad de la enfermedad mínima o ausente») frente a un 5,7% de los pacientes que recibían placebo ($p = 0,0006$). Un 40,5% de los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris (o 2 mg/Kg para pacientes ≤ 40 Kg de peso) alcanzaron una remisión serológica (medida como PCR ≤ 10 mg/L) frente a un 5,7% de los pacientes que recibían placebo ($p = 0,0010$). El tratamiento con Ilaris® normalizó los niveles de AAS (definidos como ≤ 10 mg/L) en un porcentaje significativamente mayor de los pacientes tratados con Ilaris® (13,5%) que de los pacientes que recibían placebo (2,9%) ($p = 0,0778$).

Aumento de la dosis

El aumento de la dosis mejoró aún más el control de las reagudizaciones en los pacientes con HIDS/MKD. Con el aumento de la dosis hasta 300 mg cada 4 semanas (o 4 mg/Kg) antes del día 29, el porcentaje de pacientes con HIDS/MKD tratados con Ilaris® que resolvieron la reagudización inicial en el día 29 y no presentaron ninguna otra reagudización en 16 semanas aumentó hasta el 56,8%.

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

10

ORIGINAL



Evaluación Médica Global (PGA) de la mejora a través del tiempo.

La proporción de pacientes con HIDS/MKD tratados con Ilaris® con actividad de la enfermedad grave o moderada disminuyó de 73 % (59,5% moderado y 13,5% grave) a 2,7% (solo moderada; 0% grave) en la semana 16. La proporción de pacientes con HIDS/MKD tratados con Ilaris® con actividad de la enfermedad nula o mínima se incrementó de 0% a 91,9% (67,6% nula y 24,3% mínima) en la semana 16.

Puntuación del índice de actividad de enfermedad Auto-inflamatoria (AIDAI)

Se observaron mejoras rápidas y sostenidas en la puntuación AIDAI en pacientes con HIDS/MKD tratados con Ilaris®. Reducciones en la media basal de la puntuación AIDAI fueron observadas en la semana 2 y continuaron hasta la semana 16. La puntuación de 2,63 en la media basal AIDAI se redujo a una puntuación media de 0,40 (cambio en la media de -1,55) a la semana 16.

Tiempo de resolución de la fiebre

En los pacientes con HIDS/MKD, el tiempo medio de la primera resolución de la fiebre fue de 2.0 días para pacientes recibiendo Ilaris® 150 mg cada 4 semanas comparado con 3,5 días en pacientes recibiendo placebo (p=0,0006).

Cuestionario de Salud SF-12

Se observaron incrementos en las puntuaciones SF-12 PCS y MCS en pacientes con HIDS/MKD luego de la semana 16 de tratamiento con Ilaris. La puntuación media de PCS se incrementó de 30,57 al inicio a 50,02 en la semana 16 y la puntuación media de MCS se incrementó de 46,03 al inicio a 50,06 al día 29, pero disminuyó a 48,08 a la semana 16.

Cuestionario de salud infantil- Formulario para padres 50 (CHQ-PF50)

En los pacientes con HIDS/MKD aleatorizados tratados con Ilaris®, la puntuación del resumen del componente físico se incrementó de 23,6 al inicio a 35,3 al final de la semana 16. La puntuación media del resumen del componente psicológico también se incrementó del 45,0 al inicio a 46,8 al final de la semana 16.

Pacientes pediátricos

Dos pacientes con HIDS/MKD no aleatorizados de entre 28 días y 2 años de edad alcanzaron una resolución de la reagudización inicial el día 15. Además, uno de los pacientes no aleatorizados no experimentó una nueva reagudización a lo largo de la Parte II. Este paciente también alcanzó todos los criterios secundarios de valoración al final de la Parte II. El otro paciente sin aleatorizar interrumpió el tratamiento con Ilaris® debido a un evento adverso durante la Parte II.


Novartis Argentina S.A.
Firm. Sergio Martínez
De los señores Abogados
Código de Comercio N° 11521

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

11



FMF

ORIGINAL

En la cohorte de FMF ($n=46$), el 61,3% de los pacientes tratados con 150 mg o 2 mg/Kg de Ilaris® alcanzaron una respuesta completa frente al 6,3% de los pacientes que recibían placebo ($p=0,0001$). En cuanto a los criterios secundarios de valoración, el 64,5% de los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris® (o 2 mg/Kg para pacientes ≤ 40 Kg de peso) alcanzaron la VGM < 2 (=actividad de la enfermedad mínima o ausente frente a un 9,4% de los pacientes que recibían placebo al final de la Parte II ($p < 0,0001$)). Un 67,7% de los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris (o 2 mg/Kg para pacientes ≤ 40 Kg de peso) alcanzaron una remisión serológica (medida como PCR ≤ 10 mg/L) frente a un 6,3% de los pacientes que recibían placebo ($p < 0,0001$). El tratamiento con Ilaris normalizó los niveles de AAS (definidos como ≤ 10 mg/L) en una proporción significativamente mayor de los pacientes tratados con Ilaris (25,8%) que de los pacientes que recibían placebo (0%) ($p = 0,0286$).

Aumento de la dosis

El aumento de la dosis mejoró aún más el control de las reagudizaciones en los pacientes con FMF. Con el aumento de la dosis hasta 300 mg cada 4 semanas (o 4 mg/Kg) antes del día 29, el porcentaje de pacientes con FMF tratados con Ilaris que resolvieron la reagudización inicial en el día 29, y no presentaron ninguna otra reagudización en 16 semanas, aumentó hasta el 71,0%.

Evaluación Médica Global (PGA) de la mejora a través del tiempo.

La proporción de pacientes con FMF tratados con Ilaris® con actividad de la enfermedad grave o moderada disminuyó de 90,3 % (54,8% moderado y 35,5% grave) a 3,2% (solo moderado; 0% grave) en la semana 16. La proporción de pacientes tratados con Ilaris® para FMF con actividad de la enfermedad nula o mínima se incrementó de 0% a 93,6% (74,2% nula y 19,4% mínima) a la semana 16.

Puntuación del índice de actividad de enfermedad Auto-inflamatoria (AIDAI)

Se observaron mejoras rápidas y sostenidas en la puntuación AIDAI en pacientes tratados con Ilaris® para FMF. Reducciones en la media basal de la puntuación AIDAI fueron observadas en la semana 2 y continuaron a través de la semana 16. La puntuación de 2,38 en la media basal AIDAI se redujo a una puntuación media de 0,43 (cambio en la media de -1,71) a la semana 16.

Tiempo de resolución de la fiebre

En pacientes con FMF, el tiempo medio de la primera resolución de la fiebre fue de 2.0 días para pacientes recibiendo Ilaris 150 mg cada 4 semanas comparado a 3,5 días en pacientes recibiendo placebo ($p=0,0589$).

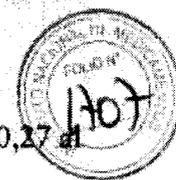
Cuestionario de Salud (SF-12)

Se observaron incrementos en las puntuaciones SF-12 PCS y MCS de pacientes con FMF 16 semanas de tratamiento con Ilaris®. La puntuación media de PCS se incrementó de 38,74

Notificación de Evento Adverso
IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT
12

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
CORREO ELECTRÓNICO: S.S.P. 11921

ORIGINAL



al inicio a 47,76 en la semana 16 y la puntuación media de MCS se incrementó de 40,27 al inicio a 48,95 al día 29, y 49,21 a la semana 16.

Cuestionario de salud infantil- Formulario para padres 50 (CHQ-PF50)

En los pacientes con FMF aleatorizados tratados con Ilaris®, la puntuación del resumen del componente físico se incrementó de 24,48 al inicio a 43,1 al final de la semana 16. La puntuación media del resumen del componente psicológico también se incrementó del 41,2 al inicio a 45,7 al final de la semana 16.

ENFERMEDAD DE STILL

Artritis Idiopática Juvenil de Inicio Sistémico (SJIA)

La eficacia de Ilaris® como tratamiento de la SJIA activa se evaluó en dos estudios fundamentales de Fase III (G2305 y G2301). Participaron en dichos estudios pacientes de entre 2 y <20 años de edad (edad media al inicio: 8,5 años) con diagnóstico confirmado de SJIA al menos dos meses antes de su enrolamiento en el estudio (duración media de la enfermedad al inicio: 3,5 años). Los pacientes padecían de enfermedad activa definida como ≥ 2 articulaciones con artritis activa (número medio de articulaciones activas al inicio: 15,4), fiebre intermitente en picos (temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$) documentada durante por lo menos 1 día en la semana anterior a la administración del medicamento de estudio, y PCR >30 mg/L (intervalo normal de valores <10 mg/L) (PCR media al inicio: 200,5 mg/L). Se dejó que los pacientes continuaran recibiendo su dosis estable de metotrexato, corticoesteroide o AINE como antes, salvo cuando se evaluó la disminución progresiva de la dosis de corticoesteroide según el diseño del estudio G2301 (Ver a continuación).

Estudio G2305

El estudio G2305 fue un ensayo clínico aleatorizado, con doble ciego, comparado con placebo, de administración de dosis única y de 4 semanas de duración, en el que se evaluó la eficacia a corto plazo de Ilaris® en 84 pacientes aleatorizados para recibir una dosis subcutánea única de 4 mg/kg de Ilaris® o el placebo (43 pacientes recibieron Ilaris® y 41 pacientes, el placebo). El objetivo principal del estudio fue demostrar la superioridad de Ilaris® con respecto al placebo en la proporción de pacientes que obtenían como mínimo una mejora del 30% en los criterios de respuesta terapéutica del *American College of Rheumatology* (ACR) adaptados a la población pediátrica, que incluían tanto los criterios básicos de respuesta pediátrica del ACR (ACR30) como la ausencia de fiebre (temperatura $\leq 38^{\circ}\text{C}$ en los 7 días precedentes) al día 15. Además, se evaluó la «enfermedad inactiva» (definida como la «ausencia de artritis activa, de fiebre, de exantema, de serositis y de hepatomegalia o linfadenopatía atribuibles a la SJIA; PCR normal; y una evaluación global del médico que indicase la ausencia de actividad de la enfermedad»).

Las respuestas ACR pediátricas se definen como la mejora porcentual (del 30%, 50%, 70%, 90% y del 100%), con respecto al inicio, en 3 de cualquiera de las 6 criterios de respuesta principales, con un agravamiento $\geq 30\%$ en no más de uno de los criterios restantes. Entre los criterios de respuesta principales figuraban una evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico, una evaluación global del bienestar por parte del paciente o de sus padres, el número de articulaciones con artritis activa, el número de articulaciones con amplitud limitada de movimiento, la PCR y la capacidad funcional (Cuestionario de evaluación de la salud infantil o CHAQ).

Novartis Argentina S.A.
IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

13
11521
Aprobado

ORIGINAL



Se satisficieron todos los criterios de valoración principales y secundarios. En la Tabla 1 se indica el porcentaje de pacientes que cumplían los criterios de respuesta ACR pediátrica y de enfermedad inactiva.

Tabla 1 Respuesta ACR pediátrica y estado de la enfermedad a los 15 y 29 días

	Día 15		Día 29	
	Ilaris® N=43	Placebo N=41	Ilaris® N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Enfermedad inactiva	33%	0%	30%	0%

La diferencia entre tratamientos fue de $p \leq 0,0001$ en todas las puntuaciones del ACR; no se dispone de este dato en el caso de la enfermedad inactiva.

A los 15 y 29 días, el tratamiento con Ilaris® mejoró los valores de los criterios de respuesta principales del ACR pediátrico en comparación con el placebo (Tabla 2). Ninguno de los pacientes tratados con Ilaris® tenía fiebre al tercer día (día 3), pero el 86,8% de los pacientes tratados con placebo la padecían ($p=0,0098$).

Tabla 2 Valor mediano (mediana de la diferencia porcentual con respecto al inicio) en los criterios de respuesta principales del ACR pediátrico y del dolor al cabo de 15 y 29 días

Criterio de respuesta pediátrica del ACR	Al inicio		Día 15		Día 29	
	Ilaris N=43	Placebo N=41	Ilaris N=43	Placebo N=25	Ilaris N=38*	Placebo N=7
Articulaciones con artritis activa	10	7	2 (-67%)	9 (0%)	1 (-86%)	4 (-32%)
Articulaciones con amplitud limitada de movimiento	8	6	2 (-73%)	8 (0%)	2 (-83%)	2 (-33%)
PCR (mg/l)	141	137	10 (-91%)	99 (5%)	12 (-91%)	81 (-13%)
Puntuación de discapacidad del CHAQ	1,63	1,50	0,63 (-68%)	1,63 (-11%)	0,19 (-85%)	1,5 (20%)
Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico, EAV (mm)	67	66	20 (-69%)	56 (-5%)	11 (-83%)	28 (-38%)
Evaluación global del bienestar general por parte del paciente o de sus padres, EAV (mm)	63	61	15 (-73%)	65 (1%)	7 (-91%)	60 (-17%)
Puntuación del dolor del paciente, EAV (mm)	73	67	8 (-87%)	66 (15%)	7 (-89%)	56 (-12%)

EAV – Escala Visual Analógica (0-100 mm).

Un valor negativo significa que hubo mejoría con respecto al inicio.

*Se han tomado en cuenta únicamente los pacientes de los que se disponía de valores iniciales y de los valores de los días 15 y 29.

Novartis Argentina S.A.

Excmo. Sr. Director

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

Ciudad: Buenos Aires, N° 11520

Apócrifo



ORIGINAL

Estudio G2301

El estudio G2301 fue un estudio de retiro randomizado, con doble ciego y comparado con placebo, de la prevención de las reagudizaciones con Ilaris® en pacientes con SJIA activa. El estudio se dividió en dos partes con sendos criterios de valoración principales independientes. Participaron en el estudio 177 pacientes que, en la Parte I, recibieron 4 mg de Ilaris®/Kg por vía subcutánea (s.c.) cada 4 semanas y, en la Parte II, 4 mg de Ilaris®/Kg por vía subcutánea (s.c.) cada 4 semanas o el placebo cada 4 semanas.

Disminución progresiva de la dosis de corticoesteroide

La Parte I (del estudio G2301) tuvo un diseño abierto para determinar si Ilaris® permitía disminuir progresivamente la dosis de corticoesteroide en al menos el 25% de los pacientes que, en el momento de su ingreso en el estudio, utilizaban un corticoesteroide. El criterio principal de valoración de la Parte I fue satisfactorio. De los 128 pacientes que a su ingreso en el estudio tomaban corticoesteroides, 57 (el 45%) lograron disminuir progresivamente la dosis de corticoesteroide ($p < 0,0001$) y 42 (el 33%) suspendieron definitivamente su tratamiento corticoesteroideo. De los 92 pacientes que intentaron disminuir progresivamente la dosis de corticoesteroide, 57 (el 62%) lo lograron, 42 (el 46%) suspendieron definitivamente el tratamiento corticoesteroideo y 24 (el 26%) de los pacientes que siguieron tomando corticoesteroides redujeron la dosis del mismo a $\leq 0,2$ mg/Kg/día (expresada en equivalentes de prednisona). En los pacientes que lograron reducir progresivamente la dosis de corticoesteroide, la dosis media inicial de corticoesteroide de 0,34 mg/Kg/día (expresada en equivalentes de prednisona) se redujo a 0,05 mg/kg/día, lo cual representa una reducción media del 90%. De los pacientes que intentaron reducir la dosis de corticoesteroide tras ingresar en el estudio con una dosis equivalente de prednisona $\geq 0,5$ mg/Kg/día ($N=28$), 15 (el 54%) redujeron la dosis en por lo menos 0,3 mg/kg, dando por resultado una dosis equivalente de prednisona de $\leq 0,5$ mg/Kg/día, de los cuales 7 (el 25%) suspendieron definitivamente el tratamiento corticoesteroideo.

Tiempo transcurrido hasta la reagudización

La Parte II (del estudio G2301) tuvo un diseño de retiro para demostrar que el tiempo transcurrido hasta la reagudización era mayor con Ilaris® que con el placebo. El criterio principal de valoración de la Parte II se satisfizo. La probabilidad de padecer una reagudización en la Parte II fue estadísticamente menor con Ilaris® que con el placebo.

El tiempo mediano transcurrido hasta la reagudización fue de 236 días con el placebo y no pudo determinarse en el grupo de Ilaris® debido a que menos del 50% de los pacientes tratados con Ilaris® padecieron una reagudización durante el periodo de observación (máximo de >80 semanas). Ello significa que los pacientes del grupo de Ilaris® presentaban una reducción estadísticamente significativa del 64% del riesgo relativo de padecer una reagudización en comparación con los del grupo del placebo (cociente de riesgos instantáneos de 0,36; IC del 95%: 0,17 a 0,75; $p=0,0032$).

Respuesta ACR pediátrica adaptada y componentes principales de ACR pediátrico

Las mejoras observadas en las respuestas ACR pediátricas y en cada uno de los componentes principales de ACR pediátrico durante el estudio G2301 (Tablas 1 y 2)

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sandoz Smitzer
IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

15

ORIGINAL



también se observaron en la Parte I del estudio abierto G2301 en la que se administró Ilaris®.

Casi todos los pacientes tratados con Ilaris® (139/141, el 98,6%) no tuvieron fiebre al tercer día (día 3).

En 46 de los 120 pacientes (el 38,3%) que ingresaron al estudio con cifras bajas de hemoglobina, la cifra había aumentado hasta un valor normal en la última consulta de la Parte I del estudio.

Calidad de vida y otros criterios relacionados con la salud en los estudios G2305 y G2301

El tratamiento con Ilaris® produjo mejoras rápidas, duraderas y clínicamente importantes en la calidad de vida y el desempeño diario de los pacientes.

En el estudio G2305, se observó una mejora estadísticamente significativa con respecto al inicio en la puntuación del CHAQ en los pacientes tratados con Ilaris® en comparación con el placebo ($p=0,0002$), con una diferencia estimada de medias minimocuadráticas entre los grupos terapéuticos de $-0,69$, que es 3,6 veces mayor que la diferencia mínima clínicamente importante de $-0,19$. También se observaron mejoras estadísticamente significativas con Ilaris® en la puntuación de la salud física del CHQ-PF50 y en la puntuación de la salud psicosocial del CHQ-PP50, con una diferencia estimada de medias calculadas por cuadrados mínimos entre los grupos de Ilaris® y del placebo de $12,1$ ($p=0,0012$) y $7,3$ ($p=0,0017$), respectivamente.

En la Parte I (de administración de Ilaris®) del estudio G2301 abierto se observaron mejoras similares en la puntuación del CHAQ y en cada una de las puntuaciones de la salud del Cuestionario de Salud Infantil de 50 ítems (CHQ-PF50). Desde el inicio hasta el final de la Parte I del estudio G2301 se obtuvo una mejora mediana de $-0,88$ (-79%) en la puntuación del CHAQ, de $21,8$ ($+74\%$) en la puntuación de la salud física del CHQ-PF50 y de $8,2$ ($+22\%$) en la puntuación de la salud psicosocial del CHQ-PF50.

Datos de las primeras 12 semanas de tratamiento del conjunto de estudios

Se agruparon los datos obtenidos durante las primeras 12 semanas de tratamiento con Ilaris® en los estudios G2305 y G2301 y en los estudios de extensión a fin de evaluar si la eficacia se mantenía. Se eligió un período de 12 semanas para minimizar cualquier efecto de reducción progresiva de la dosis de corticoesteroide y excluir la Parte II (de retiro aleatorizado) del estudio G2301. Tales datos revelaron que las mejoras observadas en las respuestas ACR pediátricas y en cada uno de los *componentes principales de ACR pediátrico* eran similares a las que se observaron en los estudios individuales (Tabla 3). Los datos de eficacia resultaron consistentes entre grupos de diferente edad (2- <20 años), género, duración de la enfermedad, dosis inicial de corticoesteroide y exposición previa a otras sustancias terapéuticas, como los anticuerpos monoclonales anti-IL-1ra o anti-IL-6r.


Novartis Argentina S.A.
Farm. - Genes - VENTURA
Depto. de Asesoría Médica
Córdoba - Tel: 0331 4111521

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

16



Tabla 3 Respuesta ACR pediátrica adaptada y valor mediano (mediana de la diferencia porcentual con respecto al inicio) en los componentes principales de ACR pediátrico al cabo de 12 semanas de tratamiento con Ilaris® (datos conjuntos)

Criterios de respuesta ACR pediátrica adaptada Ilaris (N=178)		Componentes principales de ACR pediátrico	Al inicio Ilaris (N=178)	12 Semanas Ilaris (N=134)*
ACR30	70%	Articulaciones con artritis activa	10	0 (-100%)
ACR50	69%	Articulaciones con amplitud limitada de movimiento	9	1 (-86%)
ACR70	61%	Proteína C-reactiva (mg/l)	158	10 (-94%)
ACR90	49%	Puntuación de discapacidad del CHAQ	1,75	0,25 (-85%)
ACR100	30%	Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico, EAV (mm)	70	3 (-96%)
Enfermedad inactiva	28%	Evaluación global del bienestar general por parte del paciente o de sus padres, EAV (mm)	63	5 (-92%)

EAV - Escala Visual Analógica (0-100 mm).

Un valor negativo significa que hubo mejoría con respecto al inicio.

*Se han tomado en cuenta únicamente los pacientes de los que se disponía de valores iniciales y de los valores de la semana 12.

Datos de uso a largo plazo

Ciento cuarenta y siete (147) pacientes participaron en el ensayo abierto de extensión a largo plazo y recibieron 4 mg de canakinumab (Ilaris®)/Kg administrados cada 4 semanas. A los pacientes que respondían bien y que no necesitaban corticoesteroides simultáneos se les permitió reducir la dosis de Ilaris® a 2 mg/Kg administrados cada 4 semanas.

En el momento en que se obtuvieron los resultados interinos, 26 pacientes habían recibido al menos tres dosis consecutivas de 2 mg/kg (mediana de 9 dosis) durante una mediana de 224 días de exposición a la dosis reducida. Durante el periodo de administración de la dosis reducida los 26 pacientes mostraron una respuesta ACR 100 pediátrica.

Los resultados interinos de 49 semanas de seguimiento (mediana de duración) indicaron que, de los 40 pacientes (el 27%) que ingresaron en el estudio como «no respondedores» (<ACR30 pediátrico), el 58% (23/40) fueron capaces de alcanzar y mantener una respuesta pediátrica mínima (ACR30). De los 107 pacientes restantes (el 73%) que ingresaron en el estudio como «respondedores» (≥ACR30 pediátrico), el 94% (101/107) seguían respondiendo y el 6% (6/107) habían dejado de responder (<ACR30 pediátrico) en el momento en que se efectuó el análisis interino. En setenta y seis (el 52%) de los 147 pacientes que ingresaron en el estudio la enfermedad era inactiva en el momento en que se realizó el análisis interino. Además, el 43% (17/40) de los pacientes del estudio G2301 que no habían logrado reducir progresivamente la dosis de corticoesteroide pudieron hacerlo en este estudio, y diez de ellos (10/40, el 25%) lograron suspender definitivamente su tratamiento corticoesteroideo.

Novartis Argentina S.A.

Caracas, 12 de agosto de 2018

Dr. Ugo A. C. Castiglione

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

17



ORIGINAL

SJIA en adultos jóvenes y AOSD

La eficacia de Ilaris® en un subgrupo de pacientes adultos jóvenes con SJIA de 16 a 20 años de edad fue consistente con la eficacia observada en pacientes menores de 16 años de edad. Se espera que el perfil de eficacia en pacientes con AOSD sea similar al de pacientes con SJIA de acuerdo con los informes de la literatura.

ARTRITIS GOTOSA

En dos estudios idénticos, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, comparado con tratamiento activo, se demostró la eficacia de Ilaris® para el tratamiento del ataque agudo de artritis gotosa en pacientes con ataques de gota frecuentes (por lo menos tres ataques en el año anterior). Los estudios principales tuvieron 12 semanas de duración, seguidos de extensiones doble ciego de 12 semanas adicionales. Los pacientes que se enrolaron en estos estudios habían tenido evidencia de contraindicación, o intolerancia, o falta de eficacia con los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o colchicina. Pacientes adultos (18 a 85 años de edad) fueron aleatorizados dentro de 5 días del inicio de un ataque agudo y era requerido que tuvieran una intensidad de dolor base en la articulación más afectada de ≥ 50 mm en la escala visual analógica (EAV 0 a 100 mm). Un total de 225 pacientes fueron tratados con 150 mg de Ilaris® por vía subcutánea y 229 pacientes fueron tratados con 40 mg de triamcinolona acetónido al comienzo del estudio, y luego de experimentar un nuevo ataque. Más del 85% de los pacientes tuvieron al menos una comorbilidad reportada por el investigador, incluyendo hipertensión (60%), obesidad (53%), diabetes (15%), enfermedad cardíaca isquémica (12%). El veinticinco por ciento de los pacientes habían tenido enfermedad renal crónica (etapa ≥ 3), basado en filtrado glomerular estimado eGFR.

El tratamiento concomitante con alopurinol u otras terapias de descenso de uratos (TDUs) fueron reportados por el 42% de pacientes al comienzo.

La mayoría de los pacientes (73%) informaron entre 3 a 6 ataques en el año anterior al comienzo del estudio y el resto informó 7 a más ataques. Aproximadamente un tercio de los pacientes reportaron [76 en el grupo de Ilaris® (33,8) y 84 en el grupo de triamcinolona acetónido (36,7%)] que tenían incapacidad (intolerancia, contraindicación o falta de respuesta) para usar AINEs y colchicina. El resto tuvo intolerancia, contraindicación o falta de respuesta tanto para AINEs o para colchicina.

En ambos estudios, los puntos de corte co-primarios fueron: i) la evaluación del paciente sobre la intensidad del dolor en la articulación más afectada medido en una escala EAV (Escala analógica visual) de 0 a 100 mm y ii) el tiempo hasta el primer ataque de artritis gotosa. Los estudios fueron designados para determinar si 150 mg de Ilaris® es superior a 40 mg de triamcinolona acetónido para ambos puntos de corte co-primarios.

La intensidad del dolor, medido de 0 a 100 mm EAV, fue estadísticamente significativa más baja para el grupo con Ilaris® 150 mg comparado con el grupo con triamcinolona acetónido a las 72hs post-dosis (-10.7 mm, $p < 0.0001$, en el conjunto de resultados del estudio en el estudio de datos conjuntos) con un descenso en la media absoluta en el puntaje EAV de aproximadamente -50mm. La figura 1 muestra los resultados en la intensidad del dolor (0 a 100 mm EAV), según los tiempos y grupo de tratamiento (valor al inicio 74 mm en ambos grupos). Se observó la reducción del dolor tan pronto como 6 hs después de la administración de la dosis en ambos grupos de tratamiento. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos de 24 horas a siete días.

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

18

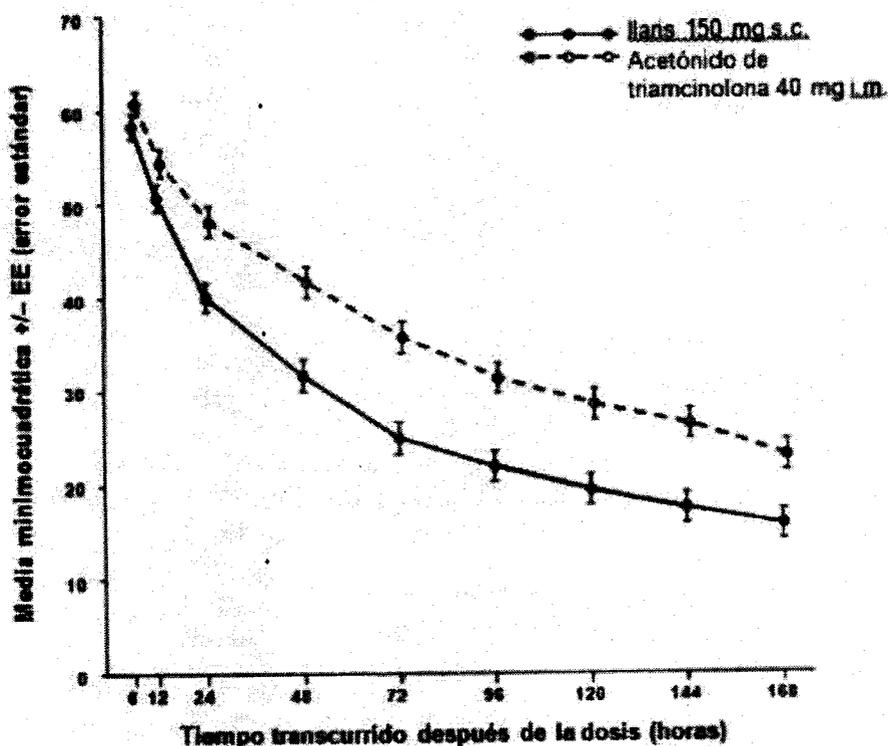
ORIGINAL



En el punto de corte de 72 horas en el estudio primario, aproximadamente el 60 al 80% de los pacientes en el grupo con Ilaris® tuvo al menos un 50% de reducción en el valor basal del dolor según EAV comparado con el 45% al 60% de los pacientes en el grupo con triamcinolona acetónico.

Se asoció la reducción de la intensidad del dolor con mejoras del eritema, hinchazón, sensibilidad, y el rango de motilidad en ambos grupos de tratamiento.

Figura 1 Intensidad del dolor en artritis gotosa (0-100 mm EAV) (en el conjunto de resultados de los estudios H2356 y H2357 como pre-definidos)



Tiempo hasta el primer nuevo ataque

El tiempo para el análisis de eventos para el primer nuevo ataque tanto en el período inicial de 12 semanas como la posterior extensión de 12 semanas (24 semanas totales) demostró una eficacia sostenida con una reducción significativa (62% para el período inicial de 12 semanas y 56% para todo el periodo de 24 semanas) en el riesgo de sufrir un nuevo ataque durante el tratamiento con Ilaris® en comparación con triamcinolona acetónico, con una tasa de riesgo de 0.38 [p<0.0001 ; 95% CI 0.26-0.56] y 0.44 [p<0.0001 ; 95% CI 0.32-0.60] para 12 y 24 semanas respectivamente.

La incidencia de pacientes que sufrieron un ataque posterior de artritis gotosa durante el periodo de 24 semanas fue significativamente menor durante el tratamiento con Ilaris® (28.4%) que con triamcinolona acetónico (48.9%). Durante las primeras 12 semanas, el 84% de los pacientes tratados con Ilaris® no sufrieron un nuevo ataque comparado con el 62% con triamcinolona acetónico. A las 24 semanas, el 72% de los pacientes tratados con

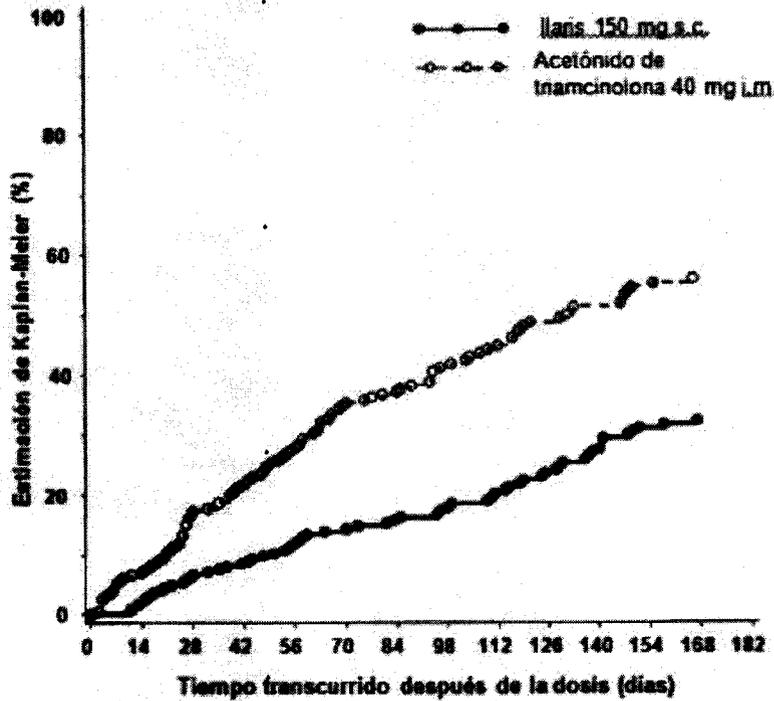
Novartis Argentina S.A.
IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT
19

ORIGINAL



Ilaris® permaneció sin ataques comparado con el 51% de los pacientes tratados con triamcinolona acetónico.

Figura 2 Tiempo hasta el primer nuevo ataque: Estimación de Kaplan Meier para el tratamiento luego de 24 semanas (el conjunto de resultados de los estudios H2356 E1 y H2357 E1 como pre-definidos)



Pacientes en los cuales los AINEs y la colchicina están contraindicados, no son tolerados o no proveen una respuesta adecuada

Los resultados de eficacia para este subgrupo de pacientes fueron consistentes con los resultados observados en la población general del estudio. (Ver Tabla 4)


Novartis Argentina S.A.
Ejército de los Andes 1000
Calle 14 de Mayo 11521
Buenos Aires

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



Tabla 4 Eficacia para la población indicada de pacientes (el conjunto de los estudios H2356 E1 y H2357 E1, 24 semanas)

Punto de corte de la Eficacia	Incapaz de usar ambos AINEs y colchicina
Intensidad del dolor (EAV) a las 72 hs post dosis (diferencia de la Media estimada CM para Triam acet, IC)	-12.6 (-20.8, -4.3) p=0.0015
Tiempo hasta el primer nuevo ataque (12 semanas) (Análisis de supervivencia; tasa de riesgo, IC)	0,249 (0.123, 0.504) p<0.0001
Tiempo hasta el primer nuevo brote (24 semanas) Análisis de supervivencia; tasa de riesgo, IC)	0.315 (0.184, 0.541) p<0.0001

Pacientes de edad avanzada

El perfil de seguridad, eficacia y tolerabilidad de Ilaris® en pacientes de edad avanzada \geq a 65 años de edad fue comparable con el de pacientes $<$ a 65 años de edad.

Pacientes en terapia de descenso de uratos (TDU)

En los estudios clínicos, Ilaris® fue administrado de manera segura con la terapia de descenso de uratos. En un estudio de 16 semanas de pacientes con artritis gotosa iniciando terapia de descenso de urato (H2251), una sola dosis de Ilaris® ($>$ 50 mg) redujo los brotes paradójicos inducidos por TDU en aproximadamente un 50% en comparación con colchicina 0,5 mg por día.

La eficacia de Ilaris® se mantuvo en el tratamiento de ataques agudos independientemente del uso de TDU. Tanto en pacientes en TDU como no en TDU, un porcentaje similar de pacientes sufrió un nuevo ataque con Ilaris® (21% vs 14% luego de 12 semanas, y 33% vs 32% luego de 24 semanas, respectivamente). En general, más pacientes tienen un ataque con triamcinolona acetónido, menos tuvieron un nuevo ataque en TDU (26% luego de 12 semanas, y 48% luego de 24 semanas, respectivamente.) comparado con los pacientes no en TDU (47% luego de 12 semanas y 63% luego de 24 semanas, respectivamente.)

Estudios a largo plazo/ re-tratamiento

Después de las 12 semanas de estudios de extensión aleatorios doble ciego, se les permitió a los pacientes continuar en un estudio de extensión abierto de 48 semanas y tratados con canakinumab no cegado a demanda en un nuevo ataque. Para estos estudios el objetivo primario fue evaluar la eficacia y tolerabilidad de canakinumab 150 mg sc. administrado ante el ataque de gota. El perfil de seguridad general de Ilaris® fue consistente con estudios previos.

Inmunogenicidad

En pacientes tratados con Ilaris® no se observaron reacciones anafilácticas. Se observaron anticuerpos contra Ilaris® en aproximadamente 1,5%, 3% y 2% de los pacientes tratados con CAPS, SJIA y Artritis Gotosa respectivamente. En la mayoría de los estudios clínicos de la SJIA se usó un ensayo de doble antígeno (*bridging assay*) extremadamente sensible.

Novartis Farmacéutica S.A.
IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

21

Reg. San. N.º 11521

Agropecuaria
página 21 de 37

ORIGINAL



No se detectaron anticuerpos neutralizantes. No se observó una correlación clara entre la formación de anticuerpos y la respuesta clínica o la manifestación de acontecimientos adversos.

No se detectaron anticuerpos anticcanakinumábicos en los pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF tratados con dosis de 150 mg durante 16 semanas de tratamiento.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los datos de los estudios preclínicos sobre reactividad cruzada, administración repetida, inmunotoxicidad, toxicidad reproductiva y toxicidad en animales jóvenes realizados con canakinumab o con un anticuerpo murino anti-IL-1 β murina no han revelado peligros especiales para el ser humano.

Como canakinumab se une a la IL-1 β humana y del tití (*C. jacchus*) con una afinidad similar, la seguridad del fármaco se ha estudiado en el tití. No se han observado efectos indeseables del canakinumab tras su administración al tití 2 veces por semana durante periodos de hasta 26 semanas, ni tampoco en un estudio sobre la toxicidad embriofetal en titís.

Las concentraciones plasmáticas que fueron bien toleradas en animales, eran al menos 42 veces superiores (C_{\max}) y 78 veces superiores (AUC_{promedio}) a las alcanzadas en los pacientes pediátricos con CAPS, que recibieron dosis clínicas de hasta 8 mg de canakinumab/kg por vía subcutánea cada ocho semanas.

Las concentraciones plasmáticas que fueron bien toleradas en animales, eran al menos 62 veces superiores (C_{\max}) y 104 veces superiores (AUC_{promedio}) a las alcanzadas en los pacientes pediátricos con SIIA, que recibieron dosis clínicas de canakinumab de hasta 4 mg/kg por vía subcutánea cada ocho semanas.

Además, en estos estudios no se detectaron anticuerpos frente a canakinumab, y tampoco se observó reactividad cruzada tisular inespecífica cuando se aplicó canakinumab a tejidos humanos normales.

No se han realizado estudios formales sobre el potencial cancerígeno de canakinumab.

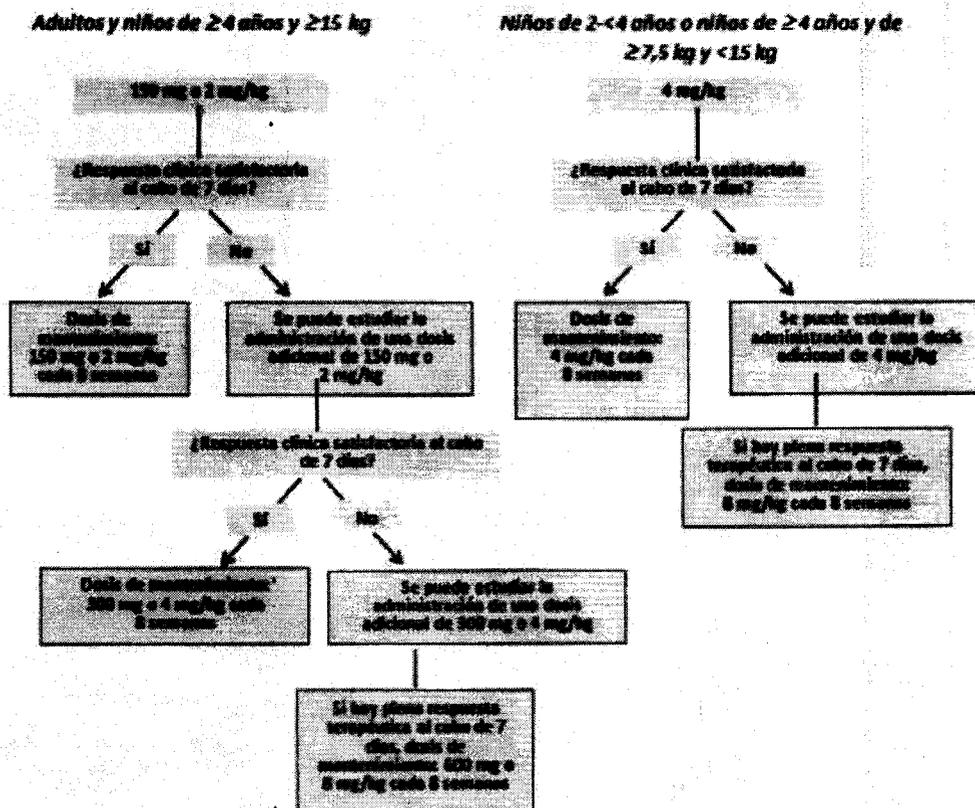
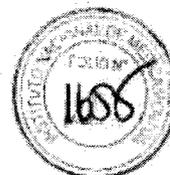
En un estudio sobre el desarrollo embriofetal realizado en el tití, canakinumab no presentó toxicidad materna, embriotoxicidad ni efectos teratógenos cuando se administró a lo largo del periodo organogénico. Además, no produjo efectos adversos sobre el crecimiento fetal ni neonatal cuando se administró a lo largo de la fase final de la preñez, el parto y la lactancia (ver "Embarazo y Lactancia").

No se observaron efectos indeseables de un anticuerpo murino anti-IL-1 β murina en una serie completa de estudios reproductivos y juveniles realizados en el ratón. La alta dosis utilizada en estos estudios fue superior a la dosis de máxima eficacia con respecto a la supresión y a la actividad de la IL-1 β .

En un estudio inmunotoxicológico con un anticuerpo murino anti-IL-1 β murina se observó que la neutralización de la IL-1 β no altera los parámetros inmunológicos ni causa deterioro de la función inmunitaria en el ratón.

Novartis Argentina S.A.
IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT
22

ORIGINAL



Posología en TRAPS

En los pacientes con TRAPS, la dosis inicial recomendada de Ilaris® es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 Kg
- 2 mg/Kg si el paciente pesa ≤ 40 Kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris® de 150 mg o de 2 mg/Kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/Kg cada 4 semanas.

Posología en HIDS/MKD

En los pacientes con HIDS/MKD, la dosis inicial recomendada de Ilaris® es la que se indica a continuación.

Novartis Argentina S.A.

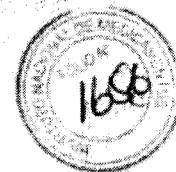
Carr. 5400, Amézola

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

Apendice

24

ORIGINAL



Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 Kg
- 2 mg/Kg si el paciente pesa ≤40 Kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris® de 150 mg o de 2 mg/Kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/Kg cada 4 semanas.

Posología en FMF

En los pacientes con FMF, la dosis inicial recomendada de Ilaris® es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 Kg
- 2 mg/Kg si el paciente pesa ≤40 Kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de Ilaris® de 150 mg o de 2 mg/Kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/Kg cada 4 semanas.

Posología en Enfermedad de Still (AOSD y SJIA)

En los pacientes con enfermedad de Still (AOSD y SJIA que pesen ≥7,5 Kg, la dosis recomendada de Ilaris® es de 4 mg/Kg (hasta 300 mg como máximo) administrada cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

Posología en Artritis Gotosa

La dosis recomendada de Ilaris® en pacientes adultos con artritis gotosa es de 150 mg administrados por vía subcutánea en una dosis única durante una crisis. Para lograr un efecto máximo, Ilaris® debe administrarse lo antes posible una vez iniciada la crisis de artritis gotosa.

Los pacientes que no respondan a un tratamiento inicial no deben ser tratados de nuevo con Ilaris®. En el caso de los pacientes que respondan y necesiten que se repita el tratamiento, hay que esperar al menos 12 semanas antes de administrar una nueva dosis de Ilaris® ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES".

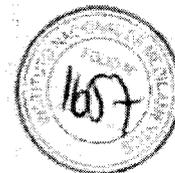
Ilaris® deberá ser usado como terapia a demanda para tratar los ataques de artritis gotosa. El manejo de la hiperuricemia con una terapia apropiada de descenso de uratos (TDU) deberá instaurarse u optimizarse.

Novartis Argentina S.A.
Fm. Campo Libertador
Calle 14 de Julio 11521
Buenos Aires

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

25

ORIGINAL



Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se ha estudiado específicamente el uso de Ilaris® en pacientes con disfunción hepática. Dado que Ilaris® es una inmunoglobulina G humana, no es de esperar que la disfunción hepática modifique su farmacocinética.

Pacientes pediátricos

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris® en pacientes con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF menores de 2 años de edad. Se encuentran disponibles datos limitados en pacientes con CAPS y HIDS/MKD en menores de 2 años (ver "Estudios clínicos, población pediátrica").

SJIA

No han sido establecidas la seguridad y eficacia de Ilaris® en pacientes con SJIA menores de 2 años de edad.

Artritis Gotosa

El uso de Ilaris® para la artritis gotosa no es aplicable a la población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada (65 años de edad o mayores)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

Método de administración

Inyección subcutánea.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF y Enfermedad de Still (AOSD y SJIA)

Tras recibir las instrucciones pertinentes sobre la técnica de inyección, los pacientes o los cuidadores de los mismos, pueden inyectar Ilaris® si el médico lo considera conveniente y con seguimiento médico de ser necesario (ver "Instrucciones de uso y manipulación").

Artritis Gotosa

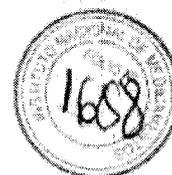
El tratamiento debería ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis gotosa y en el uso de biológicos. Ilaris® debería ser administrado por un profesional de la salud.


Novartis Argentina S.A.
Farm. S.A. - Buenos Aires

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

26

ORIGINAL



Instrucciones de uso y manipulación

Polvo Para Solución Inyectable

Ilaris® 150 mg/mL en polvo para solución inyectable se suministra en viales de uso único. Todo producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las disposiciones locales.

Para reconstituir los viales de Ilaris®, inyecte lentamente 1,0 mL de agua para inyectables con una jeringa de 1 mL y una aguja de 18 G o 21 G x 2". Incline el vial a 45°, muévalo lentamente en círculos durante 1 minuto aproximadamente, y déjelo reposar durante 5 minutos. Después póngalo suavemente boca abajo y de nuevo boca arriba 10 veces. Evite tocar el tapón de goma con los dedos. Deje reposar el vial durante aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente. No lo agite y no lo utilice si observa partículas en la solución.

Golpee suavemente un lado del vial para separar el líquido que pueda haber quedado adherido al tapón. La solución debe estar libre de partículas visibles y debe ser clara a opalescente. La solución debe ser incolora o puede tener un tono marrón-amarillo claro. Si no se va a administrar la solución en los 60 minutos siguientes a la reconstitución, debe guardarse en el refrigerador (entre 2-8 °C) y utilizarse en las 24 horas siguientes.

Extraiga cuidadosamente el volumen necesario, dependiendo de la dosis que se vaya a administrar (entre 0,2 a 1,0 mL) e inyéctelo por vía subcutánea con una aguja de 27 G x 0,5".

Evite la inyección en zonas de tejido cicatricial, pues ello puede condicionar una exposición insuficiente a Ilaris®.

Solución Inyectable

Ilaris®, 150 mg/1 ml solución inyectable, se suministra en un vial para uso único e individual. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con la normativa local.

Permita que el vial se atempere. La solución debe estar prácticamente exenta de partículas visibles y ser entre límpida y opalescente. Debe ser incolora o puede tener un ligero tinte amarillo parduzco. No utilice la solución si contiene partículas. Extraiga con cuidado el volumen necesario según la dosis que se vaya a administrar usando una aguja del calibre adecuado y una jeringuilla de 1 ml e inyéctelo por vía subcutánea con una aguja de 27 G x 13 mm (0,5 pulgadas). Una vez que se perfora el vial, se debe usar la solución inmediatamente.

Evite la inyección en zonas de tejido cicatricial, que podría dar lugar a una exposición insuficiente a Ilaris®.


Novartis Argentina S.A.
Ejec. de G. Médica
Calle Corrientes 11521

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT
27

ORIGINAL



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad confirmada a la sustancia activa o alguno de sus excipientes, (ver "ADVERTENCIAS" y "REACCIONES ADVERSAS").

ADVERTENCIAS

Infecciones

Ilaris® se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser cautelosos al administrar Ilaris® a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recurrentes o trastornos subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

En pacientes con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF y Enfermedad de Still (AOSD y SJIA) no se debería iniciar o continuar el tratamiento con Ilaris® en pacientes con infección activa y que requieren intervención médica.

Tratamiento de Artritis Gotosa

No se debería administrar Ilaris® durante una infección activa.

Durante el tratamiento con Ilaris® se han registrado casos aislados de infecciones oportunistas o inusuales (incluyendo aspergilosis, infecciones atípicas micobacterianas, herpes zoster). La relación causal de Ilaris® con estos eventos no puede ser excluida.

No se recomienda la co-administración de Ilaris® con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves (ver "Interacciones").

En aproximadamente el 12% de los pacientes con CAPS testeados con la prueba de piel de PPD en los estudios clínicos, el seguimiento de la prueba dio un resultado positivo mientras estaban tratados con Ilaris® sin evidencia clínica de infección latente o activa por tuberculosis (TBC).

Se desconoce si el uso de inhibidores IL-1 como Ilaris® puede incrementar el riesgo de reactivación de tuberculosis. Antes de la iniciación del tratamiento todos los pacientes deben ser evaluados para infección por TBC latente o activa. Particularmente en los pacientes adultos, esta evaluación debe incluir una historia clínica detallada. Evaluaciones de monitoreo apropiadas por ej., prueba de tuberculina en piel, Evaluación de liberación de interferón Gamma (IGRA) o radiografía de tórax deben realizarse en todos los pacientes (pueden aplicar recomendaciones locales). Durante y después del tratamiento con Ilaris® los pacientes deben ser monitoreados muy cercanamente para signos y síntomas de TBC. Debe instruirse a los pacientes para que busquen ayuda médica si signos o síntomas sugestivos de tuberculosis aparecen (por ej., tos persistente, pérdida de peso, temperatura subfebril) durante el tratamiento con Ilaris®. En el caso de conversión de una prueba negativa a una positiva para PPD, especialmente en los pacientes de alto riesgo, deben considerarse medios alternativos de monitoreo para infección por tuberculosis.

Novartis Argentina S.A.
Calle Jorge G. Martínez

IP-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

Administración

28

ORIGINAL



Malignidades

Se han reportado eventos de neoplasias malignas en pacientes tratados con Ilaris®. El riesgo de desarrollar neoplasias malignas con el tratamiento con antagonistas de la interleuquina-1 (IL-1) es desconocido.

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad han sido informadas durante el tratamiento con Ilaris®. La mayoría de estos eventos fueron clasificados como de severidad leve.

Durante el desarrollo clínico de Ilaris® no se han reportado reacciones anafilácticas o anafilactoides en más de 2500 pacientes. De todos modos, el riesgo de reacciones severas de hipersensibilidad, que no es infrecuente para proteínas inyectables, no puede ser excluido (Ver "CONTRAINDICACIONES" y "REACCIONES ADVERSAS").

Vacunaciones

No deben administrarse vacunas atenuadas junto con Ilaris® (ver "Interacciones").

Neutropenia

Se ha observado Neutropenia con especialidades medicinales que inhiben IL-1, incluyendo Ilaris®.

No se debe iniciar el tratamiento con Ilaris® en pacientes con neutropenia. Se recomienda hacer una evaluación del recuento de neutrófilos antes de empezar con el tratamiento. (Ver Reacciones adversas).

Síndrome de Activación Macrofágica (en pacientes con Enfermedad de Still)

El Síndrome de Activación Macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal, que puede manifestarse en pacientes con afecciones reumáticas, especialmente en enfermedad de Still, y deberá ser tratada agresivamente. Si se produce SAM, o si se sospecha, debe evaluarse y tratarse lo antes posible. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o empeoramiento de la enfermedad de Still, ya que éstos se sabe que desencadenan SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris® no parece aumentar la incidencia de SAM en los pacientes con SJIA, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva.

PRECAUCIONES

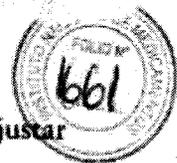
Interacciones

No se han efectuado estudios formales para investigar las interacciones entre Ilaris® y otros medicamentos.

La expresión de las enzimas hepáticas CYP450 puede ser suprimida por las citoquinas que estimulan la inflamación crónica, tales como la IL-1 β . Así, la expresión de CYP450 puede normalizarse cuando se introduce una potente terapia inhibitoria de la citoquina, como canakinumab. Esto es clínicamente relevante para sustratos de CYP450 con índice terapéutico estrecho donde la dosis es ajustada en forma individual. Cuando se inicia tratamiento de canakinumab en pacientes tratados con este tipo de productos, se debe hacer

Novartis Argentina S.A.
Calle Corrientes 1152
Código Postal: 11521
Buenos Aires
IE-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT
29

ORIGINAL



el monitoreo terapéutico del efecto o de la concentración de la sustancia activa y ajustar la dosis del producto según sea necesario.

En estudios clínicos, Ilaris® ha sido administrado de forma segura con tratamientos para disminuir el urato (TDU).

La administración de otro bloqueante de la IL-1 junto con inhibidores del TNF se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda la administración simultánea de Ilaris® e inhibidores del TNF porque ello puede incrementar el riesgo de infecciones graves.

No hay datos acerca de los efectos de las vacunas atenuadas ni de la transmisión secundaria de infecciones por dichas vacunas en pacientes tratados con Ilaris®. Por consiguiente, no se deben administrar vacunas atenuadas junto con Ilaris®. Se recomienda que, en la medida de lo posible, los pacientes, tanto pediátricos como adultos, completen todas las vacunaciones recomendadas por las directrices actuales antes de iniciar el tratamiento con Ilaris®.

Los resultados de un estudio en adultos sanos demostró que una única dosis de Ilaris® de 300 mg no afectó la inducción y persistencia de respuestas de anticuerpos después de la vacunación con influenza y vacunas a base de proteína glicosilada de meningococos.

Los resultados de un estudio sin enmascaramiento de 56 semanas en pacientes CAPS de 4 años y menores de 4 años de edad demostraron que todos los pacientes que recibieron vacunas inactivadas, según estándar de cuidado para niños, desarrollaron niveles protectores de anticuerpos.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad fértil

Embarazo

Los datos sobre el uso de canakinumab en mujeres embarazadas o en mujeres en edad de procrear son escasos. Los estudios realizados en animales no indican que ejerza efectos reproductivos nocivos directos ni indirectos (ver "Datos sobre toxicidad preclínica"). Se desconocen los riesgos para el feto y la madre. Como los estudios sobre la reproducción en animales no siempre permiten predecir la respuesta en el ser humano, canakinumab debe administrarse a mujeres embarazadas solamente si es estrictamente necesario.

Los estudios realizados en ratones con un anticuerpo murino anti-IL-1 β murina no han revelado efectos sobre el parto (ver "Datos sobre toxicidad preclínica").

Lactancia

No se sabe si canakinumab se excreta en la leche humana. Los estudios realizados en animales han demostrado que un anticuerpo murino anti-IL-1 β murina no tuvo efectos indeseables en el desarrollo de las crías murinas lactantes y que dicho anticuerpo había sido transferido a ellas (ver "Datos sobre toxicidad preclínica").

No se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con Ilaris®.

Mujeres y hombres en edad fértil

No se han realizado estudios formales sobre los potenciales efectos de Ilaris® en la fertilidad humana.

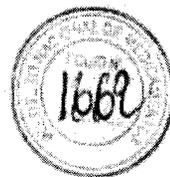
Canakinumab no tuvo efectos en la fertilidad del titi (*C. jacchus*) macho. Un anticuerpo murino anti-IL-1 β murina no tuvo efectos indeseables en la fecundidad de los ratones machos o hembras (ver "Datos sobre toxicidad preclínica").

IF-2018-08123220-APN/DECBR#ANMAT

30

Fecha de emisión: 11/11/2018
Número de registro: 11521

página 30 de 37



ORIGINAL

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En estudios intervencionales se han tratado con Ilaris® más de 2600 pacientes, incluyendo 450 niños (entre 2 y 17 años) con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, Artritis Gotosa, u otra enfermedad mediada por IL-1β, así como voluntarios sanos.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia han sido las infecciones predominantemente del tracto respiratorio superior. La mayoría de las reacciones fueron leves a moderadas aunque infecciones serias han sido observadas. El tratamiento a largo plazo no ha tenido repercusiones en el tipo ni en la frecuencia de las reacciones adversas.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con Ilaris®. (Ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Se han notificado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris® (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

CAPS

Un total de 211 pacientes adultos y pediátricos con CAPS (FCAS/FCU, MWS y NOMID/CINCA) han recibido Ilaris® en ensayos clínicos. La seguridad de Ilaris® en comparación con el placebo se ha investigado en un ensayo clínico fundamental de Fase III consistente en un periodo abierto de 8 semanas (parte I), seguido de un periodo de 24 semanas aleatorizado, con doble ciego, controlado con placebo (parte II) y con 16 semanas de estudio abierto en tratamiento con Ilaris® (parte III). Todos los pacientes fueron tratados con 150 mg de Ilaris® por vía subcutánea, o 2 mg/Kg si tenían un peso corporal entre 15 Kg y 40 Kg (Ver Estudios clínicos).

Tabla 5 Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas en el ensayo clínico fundamental en pacientes con CAPS

	Ensayo clínico de fase III			
	Parte I	Parte II		Parte III
	Ilaris® N=35 n (%)	Ilaris® N=15 n (%)	Placebo n=16 n (%)	Ilaris® n=31 n (%)
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	4 (11,4%)	5 (33,3%)	3 (18,8%)	4 (12,9%)
Infecciones urinarias	0	2 (13,3%)	0	1 (3,2%)
Infecciones de las vías respiratorias superiores	1 (2,9%)	1 (6,7%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)
Infecciones víricas	3 (8,6%)	2 (13,3%)	3 (18,7%)	1 (3,2%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Reacciones en el sitio de la inyección	3 (8,6%)	2 (13,4%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo/vértigo	3 (8,6%)	0	0	3 (9,7%)

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

31

ORIGINAL



En los estudios abiertos a largo plazo con escalamiento de la dosis se notificaron con más frecuencia infecciones (gastroenteritis, infección de las vías respiratorias e infección del tracto respiratorio superior), vómitos y mareos en el grupo que recibió la dosis de 600 mg o de 8 mg/Kg que en los otros grupos posológicos.

Anormalidades de laboratorio (CAPS)

Hematología

Durante los estudios clínicos con Ilaris® en pacientes con CAPS los valores medios de hemoglobina incrementaron, los valores de recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y los valores de plaquetas descendieron.

Transaminasas hepáticas

Las elevaciones de transaminasas se observaron raramente en los pacientes con CAPS.

Bilirrubina

Hubo elevaciones asintomáticas y leves de la bilirrubina sérica en los pacientes con CAPS tratados con Ilaris® sin elevación concomitante de las transaminasas.

Población pediátrica

Había 80 pacientes pediátricos con CAPS en un rango de edad de entre 2-17 años. Concretamente, no se observaron diferencias clínicamente significativas del perfil de toxicidad y tolerabilidad de Ilaris® entre los pacientes pediátricos, comparados con el conjunto de la población con CAPS (constituida por pacientes adultos y pediátricos, N = 211) incluidas la frecuencia y la gravedad globales de los episodios infecciosos. Las infecciones notificadas con más frecuencia fueron las de las vías respiratorias superiores.

Además, 6 pacientes pediátricos menores de 2 años de edad se evaluaron en un pequeño estudio clínico abierto. El perfil de seguridad de Ilaris® es similar en pacientes de 2 años y en mayores de 2 años de edad.

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

Un total de 169 pacientes adultos y pediátricos con TRAPS, HIDS/MKD y FMF recibieron Ilaris® en un ensayo clínico pivotal de fase III que consistió en un periodo de selección de 12 semanas (Parte I) y un periodo de tratamiento randomizado, doble ciego, comparado con placebo de 16 semanas (Parte II). Los pacientes tratados con Ilaris® recibieron 150 mg por vía subcutánea o 2 mg/Kg si pesaban ≤ 40 Kg. En la Tabla 6 se muestran los datos de toxicidad de Ilaris® comparándolos con los de los pacientes que recibieron placebo desde el periodo de tratamiento de 16 semanas (Parte II). Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy Frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Muy Rara ($< 1/10\ 000$).

Novartis Argentina S.A.
Buenos Aires, Argentina
Calle Corrientes 11321

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

32



Tabla 6 Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas procedentes del ensayo clínico pivotal sobre síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF)

Reacciones adversas (COAS)	TRAPS, HIDS/MKD, FMF		Frecuencia combinada
	Ilaris N=169 n (%)	Placebo N=91 n (%)	
Infecciones e infestaciones			
Infecciones (p. ej., rinofaringitis, sinusitis, infección (vímica) de las vías respiratorias altas, amigdalitis, rinitis, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección ótica, gastroenteritis, faringitis, neumonía, candidiasis vulvovaginal, etc.).	72 (42,6%)	14 (15,4%)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			
Reacciones en el sitio de inyección ¹	17 (10,1%)	2 (2,2%)	Muy frecuente
Pruebas complementarias			
Disminución del recuento neutrofilico (≥ Grado 2) ²	11 (6,5%)	3 (3,8%)	Frecuente
Disminución del recuento de plaquetas (≥ Grado 2) ³	1 (0,6%)	0 (0,0%)	Poco Frecuente

¹ Ninguna reacción en el sitio de inyección condujo a la interrupción del estudio.

² Basado en 168 pacientes tratados con Ilaris® y 79 pacientes que recibían placebo. Un paciente tuvo una infección de las vías respiratorias altas leve.

³ Basado en 169 pacientes tratados con Ilaris® y 80 pacientes que recibían placebo. No se asoció con hemorragia.

Infecciones e infestaciones

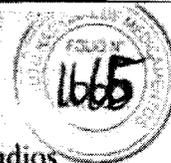
Las infecciones de las vías respiratorias altas (24,9%) abarcaron más de la mitad de los eventos notificados, seguidas de las infecciones óticas y las infecciones pulmonares y de las vías respiratorias bajas (4,1% respectivamente).

Población pediátrica

Entre los pacientes tratados con Ilaris®, había 102 pacientes pediátricos, de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de Ilaris® entre los pacientes pediátricos y la población general.

ENFERMEDAD DE STILL

En los ensayos clínicos, se administró Ilaris® a un total de 324 pacientes de entre 2 y <20 años de edad, incluyendo 293 pacientes de 2 a < 16 años de edad, 21 pacientes de 16 a < 18 años de edad y 10 pacientes de 18 a < 20 años de edad. La seguridad de Ilaris® en



comparación con el placebo se investigó en dos estudios pivotaes de Fase III (Ver Estudios clínicos).

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 7 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos fundamentales de pacientes con SJIA

	G2301			G2305		Categoría de frecuencia
	Parte I	Parte II		Ilaris® N=43 n (%)	Placebo N=41 n (%)	
	Ilaris® N=177 n (%)	Ilaris® N=50 n (%)	Placebo N=50 n (%)			
Infecciones e infestaciones						
Infección (p. ej., rinofaringitis, infección [vímica] de las vías respiratorias altas, neumonía, rinitis, faringitis, amigdalitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, virosis)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Dolor abdominal (parte superior del abdomen)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Reacción en el sitio de inyección*						
Leve	19 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muy frecuente
Moderada	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Frecuente

* Ninguna reacción en el sitio de inyección condujo a la interrupción del estudio

En un subgrupo de pacientes con SJIA adultos jóvenes de 16 a 20 años de edad (n=31), el perfil de seguridad de Ilaris® fue consistente con el observado en pacientes con SJIA menores de 16 años de edad. Se espera que el perfil de seguridad en pacientes con AOSD sea similar al de pacientes con SJIA de acuerdo con los informes de la literatura.

Anomalías de laboratorio (SJIA)

Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos $\leq 0,8 \times$ límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris® y en 2 (el 4,0%) del grupo del placebo.

ORIGINAL



Se notificaron disminuciones transitorias de la Cifra Absoluta de Neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de $1 \times 10^9/l$ en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris® y en 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). Se apreció un caso de CAN $< 0,5 \times 10^9/l$ en el grupo de Ilaris®, pero ningún caso similar en el del placebo (ver Advertencias y precauciones).

Se observaron reducciones leves y pasajeras ($< LIN$ y $> 75 \times 10^9/l$) de la cifra de trombocitos en 3 (el 6,3%) pacientes tratados con Ilaris® y en 1 (el 2,0%) paciente del grupo del placebo.

ALAT/ASAT

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALAT) y aspartato-aminotransferasa (ASAT) $> 3 \times$ límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes tratados con Ilaris® (el 4,1%) y 1 paciente de grupo del placebo (el 2,0%). A la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

ARTRITIS GOTOSA

En ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, y comparados con tratamiento activo de hasta 24 semanas de duración, se han tratado más de 700 pacientes con Ilaris® en dosis de 10 mg a 300 mg. Se han tratado más de 250 pacientes con la dosis recomendada de 150 mg en ensayos de Fase II y III (Ver sección de Estudios clínicos).

Las reacciones adversas se listan de acuerdo al sistema de clases MedDRA y la categoría de frecuencia.

Tabla 8 Resumen de las reacciones adversas en los estudios de Artritis Gotosa.

	Canakinumab 150 mg N=253 n(%)	Triamcinolona acetónido N=286 n(%)	Frecuencia de Categoría
Infecciones e infestaciones Infecciones (por ej. nasofaringitis, sinusitis (viral) Infecciones de las vías respiratorias superiores, bronquitis, infecciones del tracto urinario, infecciones auditivas, celulitis, gastroenteritis, influenza, faringitis, neumonía.	49 (19.4)	37 (12.9)	Muy frecuente
Desórdenes Gastrointestinales Enfermedad de reflujo gastrointestinal	2 (0.8)	0	Poco Frecuente
Desórdenes del Músculo Esquelético Dolor de espalda	13 (5.1)	2 (0.7)	Frecuente
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración Fatiga/Astenia	7 (2.8)	2 (0.7)	Frecuente
Desórdenes del Sistema Nervioso Central Mareos/Vértigo	6 (2.4)	2 (0.7)	Frecuente

Novartis Argentina S.A.

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

35
Código de barras: M/N 11521
Apoderao

ORIGINAL



Reacciones del sitio de inyección

Se reportaron reacciones del sitio de inyección en 1.2% de los pacientes con gota tratados con Ilaris® en estudios clínicos.

Anormalidades de laboratorio (Artritis Gotosa)

Hematología

Se notificó el descenso del recuento en los leucocitos (WBC) $\leq 0.8 \times \text{LLN}$ en 6,7% de los pacientes tratados con Ilaris® comparados al 1.4% tratados con triamcinolona acetónico. Se observó disminución del recuento de Neutrófilos Absolutos (RNA) a menos de $1 \times 10^9 \text{ L}$ en el 2% de los pacientes en los estudios comparativos. Se observaron también casos aislados de recuento de neutrófilos absolutos $< 0.5 \times 10^9$ (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Se observó un leve descenso transitorio ($< \text{LLN}$ y $> 75 \times 10^9 \text{ L}$) en el recuento de plaquetas en una incidencia más alta (12.7%) con Ilaris® que con el tratamiento comparado (7.7%) en los estudios comparados con tratamiento activo en pacientes con artritis gotosa.

Ácido úrico

Se observaron aumentos transitorios en los niveles de ácido úrico (0,7 mg/dL en 12 semanas y 0,5 mg/dL en 24 semanas) después del tratamiento con Ilaris® en los estudios comparativos en artritis gotosa. Ilaris® no alteró la habilidad de la terapia de descenso de urato (TDU) para disminuir el ácido úrico. En otro estudio, entre pacientes que comenzaron TDU, no se observaron aumentos de ácido úrico. No fueron observados aumento de ácido úrico en poblaciones sin artritis gotosa.

ALAT/ASAT

Se observaron leves aumentos de la media y mediana en alanina transaminasa o aspartato transaminasa desde el nivel basal al fin del estudio en los pacientes tratados con Ilaris® vs el grupo tratado con triamcinolona acetónico. De todas formas, la incidencia de los cambios clínicos significativos ($\geq 3 \times$ límite superior del intervalo normal de valores) fue mayor en pacientes tratados con triamcinolona acetónico (2,5% para ambas ASAT y ALAT) comparada con pacientes tratados con Ilaris® (1,6% para ALAT y 0,8 para ASAT)

Triglicéridos

En los ensayos clínicos comparados con tratamiento activo para artritis gotosa, hubo un aumento de la media en triglicéridos de +33.5 mg/dL en pacientes tratados con Ilaris® en comparación con un leve descenso de -3.1 mg/dL con triamcinolona acetónico. La incidencia de pacientes con aumentos en triglicéridos $> 5 \times \text{ULN}$ fue 2.4% con Ilaris® y 0.7% con triamcinolona acetónico. La trascendencia clínica de esta observación es desconocida.

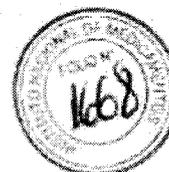
Pacientes de edad avanzada

El perfil de toxicidad observado en los pacientes ≥ 65 años de edad no mostró diferencias significativas.

IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

36

ORIGINAL



Información para profesionales médicos

El producto Ilaris® está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACION

Hay limitada experiencia de sobredosificación. En estudios clínicos tempranos, pacientes y voluntarios sanos recibieron dosis más altas que 10 mg/Kg administrados por vía intravenosa o subcutánea sin evidencia de toxicidad aguda. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea monitoreado ante cualquier signo o síntoma de reacción adversa o efecto y se establezca un tratamiento sintomático adecuado según sea necesario.

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

PRESENTACION

Polvo para solución inyectable: Cada envase contiene 1 vial de dosis única.

Solución inyectable: Cada envase contiene 1 vial de dosis única.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar refrigerado de 2 a 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

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

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG. Stein, Suiza.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 55.518

®Marca Registrada

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jerončić - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

CDS: 28-Abr-2016 + 24-Mar-2017- Indicación de Still alineada a la EMA.

Tracking Number: N/A

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Código de registro: IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT
37



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-08123220-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 22 de Febrero de 2018

Referencia: 1110-655-16-3 Prospeccto

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 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: 2018.02.22 16:53:51 -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: 2018.02.22 16:53:54 -03'00'

ORIGINAL



Novartis

INFORMACION PARA EL PACIENTE

ILARIS®
CANAKINUMAB

Polvo para solución inyectable
Solución inyectable

Venta bajo receta

Industria Suiza

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar Ilaris®
Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.
Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.
Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.
Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Fórmula

Cada vial de Ilaris® con polvo para solución inyectable contiene:

Canakinumab..... 150 mg
Excipientes: sacarosa 92,35 mg, L-Histidina 2,801 mg, Clorhidrato de L-Histidina 1,673 mg, Polisorbato 80 0,60 mg

Cada vial de Ilaris® con solución inyectable contiene:

Canakinumab..... 150 mg
Excipientes: Manitol 49,2 mg; L-Histidina/Clorhidrato de L-Histidina monohidrato 3,10 mg; Polisorbato 80 0,40 mg, Agua para inyectables c.s.p..... 1 ml.

En este prospecto

¿Qué es Ilaris® y para qué se utiliza?

Antes y durante la administración de Ilaris®

Forma de utilizar Ilaris®

Posibles efectos adversos.

Instrucciones de uso de Ilaris®

¿Cómo conservar Ilaris®?

Presentación


Novartis Argentina S.A.
Farm. Lago Marqués
31 de agosto - 1650
Calle 14 de Mayo, 11521
Abadía

IF-2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



¿Qué es Ilaris® y para qué se utiliza?

¿Qué es Ilaris®?

Ilaris® se usa para el tratamiento de Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (CAPS), el Síndrome Periódico Asociado al Receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TRAPS), el Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o Deficiencia de Mevalonato Quinasa (MKD), la Fiebre Mediterránea Familiar (FMF), la enfermedad de Still incluyendo la Enfermedad de Still del Adulto (AOSD) y la Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (SJIA) y Artritis Gotosa. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de las interleuquinas. La sustancia activa en Ilaris® es canakinumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano. Este bloquea la actividad de una sustancia llamada interleuquina 1β (IL-1β), la cual está presente en niveles elevados en enfermedades inflamatorias tales como CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, la enfermedad de Still (AOSD y SJIA) y Artritis Gotosa.

¿Para qué se usa Ilaris®?

Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (CAPS)

Ilaris® está indicado en el tratamiento de adultos y niños ≥2 años de edad y con un peso ≥7,5 Kg que padecen síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), tales como:

- El síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), o urticaria familiar inducida por el frío (FCU).
- El síndrome de Muckle-Wells (MWS). La enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), o síndrome neurocutáneo articular crónico de la infancia (CINCA).

Síndrome Periódico Asociado al Receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TRAPS)

Ilaris® está indicado para el tratamiento del Síndrome Periódico Asociado al Receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TRAPS) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o Deficiencia de Mevalonato Quinasa (MKD)

Ilaris® está indicado para el tratamiento del Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o Deficiencia de Mevalonato Quinasa (MKD) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

Fiebre Mediterránea Familiar (FMF)

Ilaris® está indicado para el tratamiento de la Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) en adultos y en niños de 2 años en adelante en los que la colchicina está contraindicada, no se tolera o no da lugar a una respuesta adecuada.

Ilaris® se puede administrar en monoterapia o en combinación con colchicina.

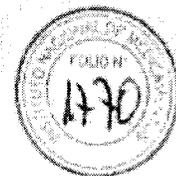
En los pacientes con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF, el organismo produce cantidades excesivas de una sustancia química llamada IL-1β que puede causar síntomas tales como fiebre, dolor de cabeza, cansancio, erupciones cutáneas o dolores articulares y musculares. En algunos pacientes tiene consecuencias más graves, tales como pérdida de audición.

Ilaris® se une selectivamente a IL-1β, bloqueando su actividad y llevando a la mejora de los síntomas.

Novartis México S.A. de C.V.
Farm. IF-2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT
Of. de Asesoría Regulatoria
Calle Doctor Teodoro N. 11521
Aguascalientes

2

ORIGINAL



Ilaris® también está indicado para el tratamiento de:

Enfermedad de Still

Ilaris® está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Still activa incluyendo la Enfermedad de Still del Adulto (AOSD) y la Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (SJIA) en pacientes de 2 años de edad o mayores que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento previo con Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) y corticosteroides sistémicos. Ilaris® puede ser administrado en monoterapia o en combinación con metotrexato.

La enfermedad de Still que incluye AOSD y SJIA es una enfermedad autoinflamatoria que puede causar dolor, hinchazón e inflamación de una o más articulaciones, así como también erupción, síntomas sistémicos recurrentes como fiebre, nódulos linfáticos agrandados, incremento del tamaño del hígado y bazo e inflamación de los órganos internos corporales.

Como se trata de una enfermedad autoinflamatoria, los signos y síntomas de AOSD y SJIA son causados por el aumento de la producción o la sensibilidad aumentada de los mensajeros de la inflamación (citoquinas) liberadas por las células de la inmunidad. Estudios clínicos muestran que los mensajeros pro inflamatorios llamados IL-1-β juegan un rol importante en la inflamación de la enfermedad de Still.

Ilaris® puede mejorar los signos y síntomas de la enfermedad de Still bloqueando la actividad de IL-1-β

Artritis Gotosa

- Ilaris® se usa en adultos para tratar los ataques frecuentes de artritis gotosa, si otros tratamientos no han funcionado lo suficientemente bien. Se ha demostrado que Ilaris® reduce la frecuencia de los ataques subsecuentes.
- La artritis gotosa es causada por el depósito de un químico llamado cristales de urato en el cuerpo. Estos cristales pueden causar producción excesiva de IL-1β, lo cual puede llevar a un dolor severo repentino, enrojecimiento, calor e hinchazón de una articulación (conocido como ataque de artritis gotosa). Al bloquear la actividad de IL-1 β, canakinumab mejora estos síntomas.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa Ilaris® o por qué se le ha prescrito, consulte al médico.

Antes y durante la administración de Ilaris®

Siga cuidadosamente todas las instrucciones del médico, que pueden diferir de la información que contiene este prospecto.

No se aplique Ilaris®

- Si usted es alérgico (hipersensible) a canakinumab o a algún otro de los excipientes de Ilaris®.
- Si usted tiene una infección severa y activa

Si usted piensa que puede ser alérgico o tiene una infección, no se aplique Ilaris® y consulte con su médico.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Genio Miraflores
Calle de la Libertad 1000
Buenos Aires, Argentina
IE-2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



Tenga especial cuidado con Ilaris®

Antes de empezar a utilizar Ilaris®, ponga en conocimiento del médico si lo siguiente aplica a usted o su hijo:

- Si padece alguna infección actual, ha tenido infecciones repetidas o padece alguna afección tal como niveles bajos de glóbulos blancos que lo predisponga a padecer infecciones.
- Si tiene o ha tenido tuberculosis o contacto directo con una persona con una infección activa por tuberculosis. Su médico puede averiguar si se ha contagiado con tuberculosis mediante un ensayo específico.
- Si necesita vacunarse. Mientras esté en tratamiento con Ilaris® no debe recibir determinados tipos de vacunas que se caracterizan por contener microorganismos atenuados (ver "Uso de otros medicamentos").

Durante el tratamiento con Ilaris®, consulte inmediatamente al médico en caso de que sufra cualquiera de los siguientes síntomas:

- Fiebre que dure más de 3 días o cualquier otro síntoma posiblemente relacionado con infecciones (incluyendo infecciones serias), tales como tos prolongada, flema, dolor de pecho, dificultad para respirar, dolor de oído, dolores de cabeza prolongados o enrojecimiento localizado, calor o hinchazón de la piel.
- Tos persistente, pérdida de peso y fiebre baja, que podrían ser los signos de una infección por tuberculosis.
- Signos de reacción alérgica, tales como dificultad para respirar o tragar, náuseas, mareos, erupciones cutáneas, prurito, urticaria, palpitaciones o presión arterial baja.

Para Pacientes con Enfermedad de Still Los pacientes con enfermedad de Still u otra condición reumática pueden desarrollar SAM o Síndrome de Activación de Macrófagos (un tipo de glóbulos blancos), la cual puede causar la muerte. Su doctor lo estará monitoreando ante cualquier factor disparador de SAM, que incluyen infecciones y empeoramiento de la enfermedad de Still.

Niños y adolescentes (de 2 años de edad y mayores)

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF y SJIA: Ilaris® puede ser utilizado en niños de 2 años de edad y mayores.

Artritis gotosa: Ilaris® no está recomendado para niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Uso de otros medicamentos y vacunas

- Vacunas atenuadas: Mientras esté en tratamiento con Ilaris® no debe recibir determinados tipos de vacunas que se caracterizan por contener microorganismos atenuados. Es posible que antes de iniciar el tratamiento con Ilaris® si necesita recibir una vacuna atenuada antes de empezar el tratamiento con Ilaris®, se recomienda que espere al menos 3 meses después de la última inyección de Ilaris® y antes de la próxima inyección el médico quiera comprobar las vacunas que ha recibido y administrarle las que le falten.
- Los medicamentos llamados inhibidores del TNF, tales como etanercept, adalimumab o infliximab, no deben utilizarse junto con Ilaris® porque ello puede incrementar el

Novartis Argentina S.A.
IF-2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT
Instituto Argentino de Normalización y Certificación
Dirección: Tucumán, N.º 11521
Buenos Aires

ORIGINAL



riesgo de infecciones. Los inhibidores del TNF son utilizados principalmente en enfermedades reumáticas y autoinmunes.

Si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los que se compran sin receta, comuníquese al médico o farmacéutico.

Embarazo y lactancia

- No se ha estudiado el uso de Ilaris® en mujeres embarazadas, por lo que solo debe utilizarse durante el embarazo en caso de que sea claramente necesario. Si está embarazada, cree que puede estarlo o tiene previsto quedarse embarazada, es importante que se lo comunique al médico, quien examinará con usted los riesgos del tratamiento con Ilaris® durante el embarazo.
- No se sabe si Ilaris® se excreta en la leche humana. Por consiguiente, no se recomienda la lactancia materna en mujeres que estén siendo tratadas con Ilaris®.

Forma de utilizar Ilaris®

Ilaris® se administra por vía subcutánea. Esto significa que se inyecta con una aguja corta en el tejido graso situado inmediatamente por debajo de la piel.

Si tiene artritis gotosa, su tratamiento será revisado por un médico con entrenamiento especial. Ilaris® debería ser inyectado por un profesional de la salud solamente.

Si tiene CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o enfermedad de Still (AOSD o SJIA), puede inyectárselo usted mismo o la persona a cargo de su cuidado después de un entrenamiento apropiado. Utilice siempre Ilaris® exactamente como se lo haya dicho el médico. Si tiene alguna duda, consulte al médico, enfermero o farmacéutico.

Mantenga a su médico informado de su condición y de cualquier síntoma, antes del uso de Ilaris®. Su médico puede decidir si demora o interrumpe su tratamiento, pero solo si es necesario.

¿Cuánto Ilaris® ha de usar?

Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (CAPS)

La dosis inicial de Ilaris® recomendada para pacientes con CAPS es de:

- Adultos y niños de 4 años de edad en adelante:
 - 150 mg si tienen un peso corporal superior a 40 Kg.
 - 2 mg/Kg si tienen un peso corporal entre 15 Kg y 40 Kg.
 - (Por ejemplo: un niño de 25 Kg debe recibir una inyección de 50 mg).
 - 4 mg/Kg con peso corporal desde 7,5 Kg hasta menos de 15 Kg.
- Niños de entre 2 y menos de 4 años:
 - 4 mg/Kg si el paciente pesa 7,5 kilogramos o más.
 - Cada 8 semanas se inyecta una dosis única de Ilaris® bajo la piel.

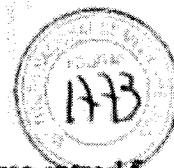
Si el prurito u otros síntomas de inflamación no se resolvieron 7 días después del comienzo del tratamiento, su médico puede considerar una segunda dosis de 150 mg (para pacientes con peso superior a 40 Kg) ó 2 mg/Kg (para pacientes que pesan entre 15 y 40 Kg). Dependiendo del efecto alcanzado, su médico tratante puede decidir incrementar su dosis

IF-2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT

Instituto Registral y
Catastral, N.º 11521
Aprobado

5

ORIGINAL



regular a 300 mg (paciente que pesa más de 40 Kg) ó 4 mg/Kg (paciente que pesa entre 15 y 40 Kg) cada 8 semanas. Si 7 días después de esta segunda dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se podrá pensar en administrar una tercera dosis de Ilaris® de 300 mg (peso corporal no más de 40 Kg) o de 4 mg/Kg (peso corporal entre 15 Kg y 40 Kg). Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 600 mg o de 8 mg/Kg cada 8 semanas.

- En el caso de los pacientes que reciban una dosis inicial de 4 mg/Kg, si a los 7 días de administrarla no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se podrá pensar en administrar una segunda dosis de Ilaris® de 4 mg/Kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 8 mg/Kg cada 8 semanas.
- No sobrepase la dosis recomendada.

Síndrome Periódico Asociado al Receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TRAPS)

En los pacientes con TRAPS, la dosis inicial recomendada de Ilaris® es la que se indica a continuación:

- **Adultos y niños a partir de los 2 años de edad**
 - 150 mg si el paciente pesa más de 40 Kg.
 - 2 mg/Kg si el paciente no supera los 40 Kg.

Con una dosis inicial de 150 mg o de 2 mg/Kg, si a los 7 días de iniciar el tratamiento no se ha logrado una respuesta terapéutica satisfactoria, el médico puede plantearse administrar una segunda dosis de 150 mg o de 2 mg/Kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse la dosis superior de 300 mg o de 4 mg/Kg cada 4 semanas.

No supere la dosis recomendada.

Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o Deficiencia de Mevalonato-Quinasa (MKD)

En los pacientes con HIDS o MKD, la dosis inicial recomendada de Ilaris® es la que se indica a continuación:

- **Adultos y niños a partir de los 2 años de edad**
 - 150 mg si el paciente pesa más de 40 kg.
 - 2 mg/kg si el paciente no supera los 40 kg.

Con una dosis inicial de 150 mg o de 2 mg/kg, si a los 7 días de iniciar el tratamiento no se ha logrado una respuesta terapéutica satisfactoria, el médico puede plantearse administrar una segunda dosis de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse la dosis superior de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

No supere la dosis recomendada.

Fiebre Mediterránea Familiar (FMF)

En los pacientes con FMF, la dosis inicial recomendada de Ilaris® es la que se indica a continuación:

- **Adultos y niños a partir de los 2 años de edad**
 - 150 mg si el paciente pesa más de 40 Kg.

NOVARTIS Argentina S.A.

Firm: Sergio Ibarra

IF-2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT

Ciudad de Buenos Aires, 11/02/21
Aprobado

6

ORIGINAL



- 2 mg/Kg si el paciente no supera los 40 Kg.

Con una dosis inicial de 150 mg o de 2 mg/Kg, si a los 7 días de iniciar el tratamiento no se ha logrado una respuesta terapéutica satisfactoria, el médico puede plantearse administrar una segunda dosis de 150 mg o de 2 mg/Kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse la dosis superior de 300 mg o de 4 mg/Kg cada 4 semanas.

No sobrepase la dosis recomendada.

Enfermedad de Still (AOSD y SJIA)

La dosis recomendada de Ilaris® para enfermedad de Still (AOSD o SJIA) en pacientes con peso corporal de 7,5 Kg o superior es 4mg/Kg (hasta un máximo de 300 mg) Ilaris® se inyecta cada 4 semanas bajo la piel.

Artritis Gotosa

La dosis recomendada de Ilaris® para Artritis Gotosa en adultos es de 150 mg, administrada como dosis única al momento del ataque de artritis gotosa.

Si necesita otro tratamiento con Ilaris®, y tuvo alivio con la última dosis, debe esperar al menos 12 semanas antes de la próxima dosis.

Su médico verá si usted necesita empezar o ajustar la terapia de descenso de uratos para disminuir el nivel de ácido úrico en sangre.

¿Cómo utilizar Ilaris®?

Si usted está tratándose por CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o enfermedad de Still (AOSD o SJIA), tras recibir las instrucciones pertinentes sobre la técnica de inyección, puede inyectarse Ilaris® usted mismo o usted puede inyectárselo a su hijo como su cuidador.

- La decisión de si será usted mismo quien se inyecte Ilaris® deben tomarla conjuntamente usted y el médico.
- El médico o enfermero le enseñarán cómo inyectarse Ilaris®.
- No intente inyectarse Ilaris® usted mismo si no ha recibido instrucción adecuada para ello o si no está seguro de cómo hacerlo.
- Ilaris® 150 mg polvo para solución inyectable (vial de dosis única) e Ilaris® 150 mg solución inyectable son para uso individual solamente.
- Nunca utilice la solución restante.

Las instrucciones sobre cómo inyectarse Ilaris® usted mismo figuran en el apartado "Instrucciones de uso". Si tiene dudas consulte al médico, enfermero o farmacéutico.

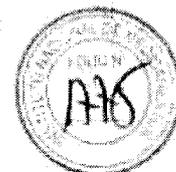
¿Durante cuánto tiempo ha de usar Ilaris®?

Si usted tiene un ataque artrítico de gota, se le administrará una dosis única de Ilaris®. Si usted sufre un nuevo ataque, su doctor puede considerar darle otra nueva dosis de Ilaris® pero no antes de 12 semanas de la última dosis.

Si tiene CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o enfermedad de Still (AOSD o SJIA), debe seguir usando Ilaris® el tiempo que le diga el médico.

Novartis Argentina S.A.
Facil. 2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT
DE IN ASUNTOS REGULACIONES
Codirector Técnico M.N. 11521
42/10/2018

ORIGINAL



En caso de que haya usado más Ilaris® del debido

- Si usted tiene CAPS, no debe inyectarse Ilaris® antes de 8 semanas después de la última dosis, a no ser que así se lo indique el médico.
- Si usted tiene TRAPS, HIDS/MKD o FMF, no debe inyectarse Ilaris® hasta que hayan pasado al menos 4 semanas desde la última dosis, salvo que el médico le indique que lo haga.
- Si tiene enfermedad de Still (AOSD o SJIA) no debería inyectarse Ilaris® antes de 4 semanas después de la última dosis.
- Si accidentalmente inyecta más Ilaris® del debido o antes de lo debido informe a su médico.

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, (011) 4658 7777

Si olvidara inyectarse Ilaris®

Si tiene CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o enfermedad de Still (AOSD o SJIA) y olvidara inyectarse una dosis de Ilaris®, inyéctese la dosis siguiente lo antes posible y póngase en contacto con el médico para que le diga cuándo debe administrarse la dosis siguiente. Después debe seguir inyectándose en los intervalos recomendados, como antes.

Si tiene alguna duda sobre el uso de este producto, consulte con el médico, enfermero o farmacéutico.

Posibles Efectos Adversos

Como cualquier otro medicamento, Ilaris® puede causar efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los padecen. En su mayoría, dichos efectos son leves o moderados y generalmente desaparecen pocos días o semanas después del tratamiento, pero algunos efectos colaterales pueden ser graves con medicamentos como Ilaris® y requieren especial atención buscando el cuidado del médico.

Algunos efectos adversos pueden ser graves:

Muy frecuentes: (afectan a más de 1 en 10 pacientes)

- Fiebre que dure más de 3 días o cualquier otro sintoma posiblemente relacionado con infecciones (por ejemplo han sido informados infecciones virales, bronquitis, e infección del oído). Estas incluyen escalofríos, temblores, malestar, pérdida del apetito, dolores corporales, típicamente en conexión con aparición repentina de la enfermedad, tos, flema, dolor de pecho, dificultad al respirar, dolor de oído, dolores de cabeza prolongados o enrojecimiento localizado, calor o hinchazón de la piel o inflamación en el tejido conectivo (celulitis).
- Sangrado espontáneo, o moretones, los cuales podrían estar relacionados con el descenso de plaquetas (trombocitopenia)

Novartis Argentina S.A.

IF-2018-08123148-APN-DECBR#ANMAT

Registro de Comercio: M N 11521
Atril/Posadas

8

ORIGINAL



Comunes (afectan 1 en 10 de cada 100 pacientes)

- Fiebre, dolor de garganta, úlceras en la boca debido a infecciones, los cuales podrían ser síntomas de bajos niveles de glóbulos blancos (leucopenia, neutropenia) Su médico debería chequear sus glóbulos blancos regularmente si es necesario.
- Mareo, Vértigo.
- Fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancias, dolor en el pecho al respirar (Neumonía), reportados con menos frecuencia en pacientes con artritis gotosa.
- Infección vaginal por hongos.

Desconocidos (la frecuencia no puede ser estimada de la información disponible)

- Reacciones alérgicas con exantema y picazón y posiblemente urticaria, dificultad para respirar o para tragar, marcos, palpitaciones y baja presión sanguínea.
- Tos persistente, pérdida de peso y fiebre de bajo grado, lo cual puede ser signos de infección por Tuberculosis.
- Aumentos de ácido úrico en sangre si tiene artritis gotosa, los cuales no interfieren con ninguna terapia para disminuir el ácido úrico en la sangre.
- Fiebre con duración mayor a tres días o cualquier otro síntoma posiblemente relacionado a una infección, como tos prolongada, flema, dolor de pecho, sangre en el esputo, dificultad para respirar, dolor de oído, dolor de cabeza prolongado o enrojecimiento localizado, calor o inflamación de la piel. Estos pueden ser los síntomas de una infección típica o de alguna que puede ser más grave (infección oportunista).

Si sufre alguno de estos síntomas, comuníquese inmediatamente al médico.

Otros posibles efectos adversos son:

Muy frecuentes: (afectan a más de 1 en 10 pacientes)

- Combinación de dolor de garganta, secreción acuosa por la nariz, congestión nasal, estornudos, sensación de presión o dolor en las mejillas y/o frente con o sin fiebre (nasofaringitis, faringitis, rinitis, sinusitis).
- Frecuencia miccional aumentada y dolorosa con o sin fiebre (infección urinaria).
- Dolor de estómago y malestar (gastroenteritis).
- Dolor abdominal.
- Reacciones de la piel como enrojecimiento o hinchazón en el sitio de inyección (reacción del sitio de inyección).

Frecuentes (afectan a 1 de 10 en 100 pacientes)

- Malestar (vómitos).
- Niveles anormales de triglicéridos en sangre (desorden en el metabolismo lipídico).
- Resultados anormales de función hepática (aumento de transaminasas).
- Niveles altos de bilirrubina en sangre con o sin piel amarilla y ojos amarillos (hiperbilirrubinemia).
- Sensación de debilidad (astenia), cansancio.
- Dolores de espalda.

Novartis Argentina S.A.

Care: Sergio Martínez

IF-2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT

directo: Facs. SAN 11521

Apodado:

9

ORIGINAL



- Combinación de dolor de garganta, fiebre, hinchazón de las amígdalas o enrojecimiento de las amígdalas, tos, dificultad para tragar y dolor de cabeza (amigdalitis), informados con menos frecuencia en pacientes con artritis gotosa.

Infrecuentes (afecta a 1 de cada 10 en 1,000 usuarios)

- Ardor de estómago (reflujo gastro-esofágico).

Si sufre alguno de estos efectos o cualquier otro efecto secundario que no esté mencionado en este prospecto, comuníquese tan pronto sea posible al médico, enfermero o farmacéutico.

Instrucciones de uso de Ilaris®

Polvo para Solución Inyectable

Tenga en cuenta que la preparación del polvo para solución inyectable tarda aproximadamente 30 minutos. La solución inyectable no requiere preparación.

Antes de empezar

- Busque un lugar cómodo y limpio.
- Lávese las manos con agua y jabón.
- Compruebe las fechas de caducidad del vial y las jeringas. No utilice el medicamento si ha pasado la fecha de caducidad (último día del mes marcado en el vial).
- Utilice siempre agujas y jeringas nuevas y no abiertas. Evite tocar las agujas y la parte superior de los viales.

Lea las instrucciones en su totalidad antes de empezar.

Reúna el instrumental necesario

Incluido en el envase

	A. Un vial de Ilaris® en polvo para solución inyectable (Manténgalo refrigerado de 2-8°C).
---	---

No incluido en el envase

	B. Un vial de agua estéril para inyección ("agua") (no lo refrigere).
---	---

ORIGINAL



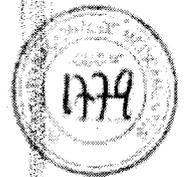
	C. Una jeringa de 1,0 mL.
	D. Una aguja de 18 G x 50 mm (2") para reconstituir el polvo ("aguja de transferencia").
	E. Una aguja de 27 G x 13 mm (0,5") para inyectarse ("aguja de inyección").
	F. Algodón impregnado en alcohol.
	G. Algodón limpio y seco.
	H. Apósitos.
	I. Un envase adecuado (a prueba de pinchazos) en el que tirar las agujas, jeringas y viales usados.

Novartis Argentina S.A.
IF-2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT

Div. de Asuntos Regulatorios
Ejecutivo Técnico, s/n. 11521
Buenos Aires, Argentina

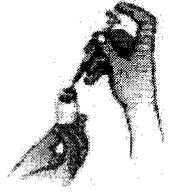
11

ORIGINAL



Reconstitución de Ilaris®

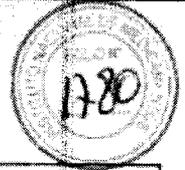
1. Retire los tapones protectores de los viales A y B sin tocar los tapones de goma. Limpie los tapones de goma con un algodón impregnado en alcohol (F).
2. Abra los envoltorios que contienen la jeringa (C) y la aguja de transferencia (D) (la mayor) y coloque la aguja en la jeringa.

 <p>1</p>	<ol style="list-style-type: none">3. Retire con cuidado el tapón de la aguja de transferencia y déjelo a un lado. Tire del émbolo hasta la marca de 1,0 mL, llenando la jeringa de aire. Introduzca la aguja en el vial de agua por el centro del tapón de goma (ver "Figura 1").4. Empuje suavemente el émbolo, inyectando el aire en el vial.
 <p>2</p>	<ol style="list-style-type: none">5. Dele la vuelta al vial con la jeringa y acérquelos al nivel de los ojos (ver "Figura 2").6. Asegúrese de que la punta de la aguja de transferencia está cubierta por el agua y tire lentamente del émbolo de la jeringa hasta un poco después de la marca de 1,0 mL. Si ve que la jeringa contiene burbujas, elimínelas tal como se lo haya explicado el profesional sanitario que le atiende o el farmacéutico.7. Asegúrese de que la jeringa contiene 1,0 mL de agua y retire la aguja del vial. (Todavía quedará agua en el vial).
 <p>3</p>	<ol style="list-style-type: none">8. Introduzca la aguja de transferencia por el centro del vial de polvo de Ilaris® (A), teniendo cuidado de no tocar la aguja ni el tapón de goma. Inyecte lentamente 1,0 mL de agua en el vial que contiene el polvo de Ilaris® (ver "Figura 3").9. Retire cuidadosamente del vial la jeringa con la aguja de transferencia y vuelva a colocar el tapón de la aguja tal como se lo haya explicado el profesional sanitario que le atiende o el farmacéutico.

[Handwritten signature]
NORCATE ARGENTINA S.A.
Farm. Sergio Martínez
Calle 14 de Julio 1000
Buenos Aires

IF-2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



 <p>4a</p>  <p>4b</p>	<p>10. Sin tocar el tapón de goma, incline el vial en un ángulo de 45 grados y muévalo suavemente en círculos (sin agitarlo) durante aproximadamente 1 minuto (ver "Figura 4a"). Déjelo reposar durante 5 minutos.</p> <p>11. A continuación póngalo suavemente boca abajo y de nuevo boca arriba diez veces, teniendo siempre cuidado de no tocar el tapón de goma (ver "Figura 4b").</p> <p>12. Déjelo reposar durante aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente hasta que la solución se vuelva transparente. No lo agite, y no lo utilice si la solución contiene partículas.</p> <p>13. Asegúrese de que toda la solución está en el fondo del vial. Si quedaran gotas en el tapón de goma, golpee suavemente un lado del vial para desprenderlas. La solución debe ser clara a opalescente y esencialmente libre de partículas visibles. La solución deberá ser incolora o deberá tener un ligero tinte amarillo -marrón.</p> <p>Si no va a utilizar la solución en la hora siguiente a la mezcla, guárdela en el refrigerador (entre 2-8°C) y utilicela en las 24 horas siguientes.</p>
---	--

Preparación de la inyección

<p>14. Limpie el tapón de goma del vial que contiene la solución de Ilaris® con un nuevo algodón impregnado en alcohol.</p> <p>15. Vuelva a quitarle el tapón a la aguja de transferencia. Tire del émbolo de la jeringa hasta la marca de 1,0 mL, llenándola de aire. Introduzca la aguja de la jeringa en el vial de la solución de Ilaris® por el centro del tapón de goma (ver "Figura 5"). Empuje suavemente el émbolo hasta el fondo, inyectando aire en el vial, pero no en la medicación.</p>

[Handwritten signature]

Farm. de/da un/da

IF-2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT

abz/brm

13

ORIGINAL



 <p>5</p>  <p>6a</p>  <p>6b</p>	<p>16. No le dé la vuelta al vial con la jeringa (ver "Figura 6a"). Introduzca la aguja completamente en el vial hasta que toque el fondo.</p> <p>17. Incline el vial de modo que pueda aspirar hacia el interior de la jeringa la cantidad de solución necesaria (Figura 6b). NOTA: La cantidad necesaria depende de la dosis que se vaya a administrar. El profesional sanitario que le atiende le dirá cuál es la cantidad que necesita.</p> <p>18. Tire lentamente del émbolo, llenando la jeringa con la solución de Ilaris® hasta la marca que corresponda. Si hay burbujas de aire en la jeringa, elimínelas tal como se lo haya explicado el profesional sanitario que le atiende o el farmacéutico. Asegúrese de que la jeringa contiene la cantidad adecuada de solución.</p> <p>19. Extraiga del vial la jeringa con la aguja. (Es posible que quede algo de solución en el interior del vial.) Vuelva a colocar el tapón de la aguja de transferencia tal como se lo haya explicado el profesional sanitario que le atiende o el farmacéutico. Extraiga la aguja de transferencia de la jeringa. Introduzca la aguja de transferencia en el contenedor a prueba de pinchazos (I). Abra el envoltorio de la aguja de inyección (E), coloque la aguja en la jeringa y póngalas a un lado.</p>
---	---

Administración de la inyección

 <p>7</p>	<p>20. Elija un lugar de inyección en la parte superior del brazo, la parte superior del muslo, el abdomen o las nalgas. No utilice una zona con piel no intacta, erupción cutánea, equimosis o bultos. Evite la inyección en zonas de tejido cicatricial, pues ello puede condicionar una exposición insuficiente a canakinumab. Evite la inyección en el interior de una vena.</p> <p>21. Limpie el lugar de inyección con un nuevo algodón impregnado en alcohol. Deje que la zona se seque. Retire el tapón de la aguja de inyección.</p>
--	---

ORIGINAL



	<p>22. Pellizque suavemente la piel de la zona de inyección. Sostenga la jeringa y con un único movimiento suave introdúzcala completamente en la piel (ver "Figura 7").</p> <p>23. Mantenga la aguja dentro de la piel mientras empuja el émbolo de la jeringa hasta que se vacíe (ver "Figura 8"). Suelte la piel pellizcada y retire la aguja. Tire la aguja con la jeringa al contenedor a prueba de pinchazos sin extraer la aguja ni volver a colocarle el tapón.</p>
---	---

Instrucciones de uso de Ilaris® Solución Inyectable

Antes de empezar

- Busque un lugar cómodo y limpio.
- Lávese las manos con agua y jabón.
- Después de retirar el vial de la heladera, compruebe las fechas de caducidad del mismo. No utilice el medicamento pasada la fecha de caducidad.
- Deje el vial en reposo y sin abrir durante 10 minutos para que el contenido alcance la temperatura ambiente. No lo exponga al calor.
- Utilice siempre agujas y jeringuillas nuevas y no desprecintadas. Evite tocar las agujas y la parte superior del vial.

Lea íntegramente las presentes instrucciones antes de empezar.

Reúna los elementos necesarios



- A. Un vial de solución inyectable Ilaris® (debe mantenerse refrigerado a una temperatura de entre 2°C y 8°C).



- B. Una jeringuilla de 1,0 ml.

Novartis Argentina S.A.

Farma. Sangre Inyección

de uso humano. Regulador

IF-2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT

Aprobado

15

ORIGINAL



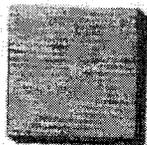
- C. Una aguja del calibre adecuado (p.ej. 21G o superior) con una longitud apropiada para retirar la solución («aguja para extracción»).



- D. Una aguja de 27 G x 13 mm (0,5 pulgadas) para la inyección («aguja de inyección»).



- E. Toallitas embebidas en alcohol.



- F. Toallitas de algodón limpias y secas.



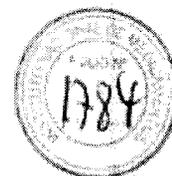
- G. Un apósito, tirita o curita adhesiva.



- H. Un recipiente adecuado donde desechar las agujas, las jeringas y los viales usados (recipiente para objetos punzantes).


NOVARTIS RESQUINA
Farm. Sengre Inyección
IF-2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT
Aprobado

ORIGINAL



Preparación de la inyección

1. Quite la tapa protectora del vial (A). No toque el tapón del vial. Limpie el tapón con la toallita embebida en alcohol (F).
2. Abra los envoltorios que contienen la jeringuilla (B) y la aguja de extracción (D) (la mayor) y acople la aguja a la jeringuilla.



1



2



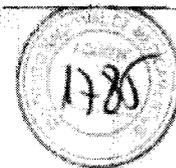
3

3. Retire con cuidado el capuchón de la aguja de extracción y déjelo a un lado. Inserte la aguja de la jeringuilla en el centro del tapón de goma del vial de la solución de Ilaris® (Figura 1).
4. Incline el vial de modo que pueda usted aspirar la cantidad de solución necesaria al interior de la jeringuilla (Figura 2). Tire lentamente del émbolo hacia arriba y llene la jeringuilla con la solución de Ilaris® hasta la marca que corresponda. Si hay burbujas de aire en la jeringuilla, elimínelas como le ha explicado el profesional sanitario. Asegúrese de que la jeringuilla contenga la cantidad correcta de solución.

NOTA: La cantidad necesaria dependerá de la dosis que haya que administrar. El profesional sanitario que le atiende le indicará cuál es la cantidad que usted necesita.

5. Retire la aguja y la jeringuilla del vial y vuelva a tapar la aguja de extracción. Retire la aguja de extracción de la jeringuilla y deposítela en el recipiente para objetos punzantes. Abra el envoltorio de la aguja de inyección y acople la aguja a la jeringuilla. Administre la inyección inmediatamente después.
6. Elija una zona en la parte superior del brazo, la parte superior del muslo, el abdomen o las nalgas para poner la inyección. No elija zonas de piel que presenten erupciones, laceraciones, hematomas o bultos. Evite inyectar en zonas de cicatrices, ya que esto podría dar lugar a una exposición insuficiente a la sustancia activa del medicamento (canakinumab). No inyecte en el interior de una vena.
7. Limpie el lugar de la inyección con una nueva toallita embebida en alcohol. Deje secar la zona. Quite el capuchón de la aguja de inyección.

ORIGINAL



8. Pellizque suavemente la piel de la zona de la inyección. Sostenga la jeringuilla perpendicular a la piel (en un ángulo de 90 grados) y, con un único movimiento suave, introdúzcala por completo en la piel (Figura 3).



4

9. Mantenga toda la aguja dentro de la piel mientras presiona lentamente el émbolo de la jeringuilla hasta vaciar el contenido de esta (Figura 4). Suelte la piel pellizcada y extraiga la aguja. Deseche la aguja y la jeringuilla dentro del recipiente para objetos punzantes sin retirar la aguja ni volver a colocarle el capuchón.

¿Cómo conservar Ilaris®?

Conservar refrigerado de 2 a 8°C. Proteger de la luz. No congelar. No utilice Ilaris® después de la fecha de caducidad, que está marcada en la etiqueta y en el envase de cartón. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes señalado. Conserve los viales en el envase original para protegerlos de la luz.

Conservación de la preparación de Ilaris®:

Desde el punto de vista microbiológico, si el polvo reconstituido para solución inyectable no se va a utilizar en la hora siguiente a su preparación, debe guardarse en el refrigerador (entre 2°C y 8°C) y utilizarse en las 24 horas siguientes. Si no se utiliza siguiendo estas recomendaciones, los tiempos y las condiciones de conservación del producto listo para usar son responsabilidad del usuario.

No utilice Ilaris® si observa que la solución no es transparente o contiene partículas. La solución debe ser transparente y no contener partículas visibles.

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

Presentación

Polvo para solución inyectable: Cada envase contiene 1 vial de dosis única.

Solución inyectable: Cada envase contiene 1 vial de dosis única.

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

RECEIVED
FARMACOVIGILANCIA
ANMAT
IF-2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT

18

ORIGINAL



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°: 55.518.

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

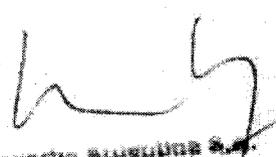
Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

BPL: 28-Abr-2016 + 24-Mar-2017- Indicación de Still alineada a la EMA.

Tracking Number: N/A

®Marca Registrada


Novartis Argentina S.A.
Form. Sergio Iovrtzhan
Dr. de Ciencias Exactas
Director Técnico. M. N. 11521

IF-2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT

19



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-08123118-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 22 de Febrero de 2018

Referencia: 1110-655-16-3 Info Paciente

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 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: 2018.02.22 16:53:33 -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: 2018.02.22 16:53:35 -03'00'

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma la NOVARTIS ARGENTINA S.A. la modificación de los datos característicos correspondientes al Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.518, de acuerdo con los datos que figuran en tabla al pie, del producto:

Nombre comercial: ILARIS

Nombre Genérico/s: CANAKINUMAB

Forma farmacéutica: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Formas Farmacéuticas	Anexo de Disposición ANMAT N° 8191/15 -Polvo para solución inyectable 150 mg	-Polvo para solución inyectable 150 mg -Solución inyectable 150 mg/ml
Envase/s primario/s	Anexo de Disposición ANMAT N° 2763/2017 (rectificatoria de Disposición ANMAT N° 1887/2010) -Polvo para solución inyectable 150 mg: Vial monodosis de vidrio incoloro tipo 1 con tapón de goma de clorobutilo.	-Polvo para solución inyectable 150 mg: Vial monodosis de vidrio incoloro tipo 1 con tapón de goma de clorobutilo. -Solución inyectable 150 mg/ml: Vial monodosis de vidrio de borosilicato transparente e incoloro tipo I, con tapón gris de goma de clorobutilo, recubierto con un sello de aluminio engarzado con tapa plástica tipo flip-off.
Período de vida útil	Anexo de Disposición ANMAT N° 8191/15 -Polvo para solución inyectable 150 mg: 36 meses	-Polvo para solución inyectable 150 mg: 36 meses -Solución inyectable 150 mg/ml: 24 meses

IF-2018-08123061-APN-DECBR#ANMAT

<p>Fórmula</p>	<p>-Cada vial con polvo para solución inyectable de ILARIS contiene: Canakinumab 150mg Excipientes: Sacarosa 92.35 mg Polisorbato 80 0.60mg L-histidina 2.801 mg Clorhidrato de L-histidina monohidratado 1.673 mg</p>	<p>-Cada vial con polvo para solución inyectable de ILARIS contiene: Canakinumab 150mg Excipientes: Sacarosa 92.35 mg Polisorbato 80 0.60mg L-histidina 2.801 mg Clorhidrato de L-histidina monohidratado 1.673 mg</p> <p>-Cada vial con solución inyectable de ILARIS contiene: Canakinumab 150mg Excipientes: Manitol 49.2 mg L-histidina/Clorhidrato de L-histidina 3.10 mg Polisorbato 80 0.40 mg Agua para inyectables c.s.p. 1 ml</p>
<p>Nueva Indicación que se agrega a las ya aprobadas</p>	<p>Anexo de Disposición ANMAT N° 8195/2015</p> <p>Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (SPAC) Ilaris está indicado en el tratamiento de adultos y niños 2 años de edad y con un peso $\geq 7,5$ kg que padecen síndromes periódicos asociados a criopirina (SPAC), tales como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), o urticaria familiar inducida por el frío (FCU). • El síndrome de Muckle-Wells (MWS). • La enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), o síndrome neurocutáneo articular crónico de la infancia (CINCA). 	<p>Ilaris® (canakinumab) es un inhibidor de la interleuquina 1 beta indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios:</p> <p>Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (CAPS) Ilaris® está indicado en el tratamiento de adultos y niños de 2 años de edad en adelante que padecen síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), tales como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), o urticaria familiar inducida por el frío (FCU). • El síndrome de Muckle-Wells (MWS). • La enfermedad inflamatoria multisistémica

IF-2018-08123061-APN-DECBR#ANMAT

	<p>Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) Ilaris está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) en pacientes mayores de 2 años de edad.</p> <p>Artritis Gotosa Ilaris está indicado en el tratamiento sintomático de pacientes con ataques frecuentes de artritis gotosa (como mínimo tres ataques en los últimos 12 meses) en los cuales el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y colchicina está contraindicado, no son tolerados, o no proveen la respuesta adecuada, y para aquellos que no pueden recibir corticoesteroides frecuentemente. Ilaris también ha demostrado reducir la frecuencia de ataques subsecuentes.</p>	<p>de inicio neonatal (NOMID), o síndrome neurocutáneoarticular crónico de la infancia (CINCA).</p> <p>Síndrome Periódico Asociado al Receptor de Factor de Necrosis Tumoral (TRAPS) Ilaris® está indicado para el tratamiento del Síndrome Periódico Asociado al Receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TRAPS) en adultos y en niños de 2 años en adelante.</p> <p>Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o Deficiencia de Mevalonato Quinasa (MKD) Ilaris® está indicado para el tratamiento del Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o Deficiencia de Mevalonato Quinasa (MKD) en adultos y en niños de 2 años en adelante.</p> <p>Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) Ilaris® está indicado para el tratamiento de la Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) en adultos y en niños de 2 años en adelante en los que la colchicina está contraindicada, no se tolera o no provee una respuesta adecuada a pesar de la administración de la dosis tolerable más elevada de colchicina. Ilaris® se puede administrar en monoterapia o en combinación con colchicina.</p>
--	--	--

IF-2018-08123061-APN-DECBR#ANMAT

		<p>Ilaris® también está indicado para el tratamiento de:</p> <p>Enfermedad de Still Ilaris® está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Still activa incluyendo la Enfermedad de Still del Adulto (AOSD) y la Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (SJIA) en pacientes de 2 años de edad mayores que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento previo con Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs) y corticosteroides sistémicos. Ilaris® puede ser administrado en monoterapia o en combinación con metotrexato.</p> <p>Artritis Gotosa Ilaris está indicado en el tratamiento sintomático de pacientes con ataques frecuentes de artritis gotosa, en los cuales el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y colchicina está contraindicado, no son tolerados, o no proveen la respuesta adecuada, y para los cuales cursos repetidos de corticoesteroides no son apropiados. Ilaris también ha demostrado reducir la frecuencia de ataques subsecuentes.</p>
--	--	---

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-655-16-3

IF-2018-08123061-APN-DECBR#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-08123061-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 22 de Febrero de 2018

Referencia: 1110-655-16-3 ANEXO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 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: 2018.02.22 16:53:22 -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: 2018.02.22 16:53:22 -03'00'