



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

DISPOSICIÓN N° 8195

BUENOS AIRES, 06 OCT 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-007176-15-5 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 nuevos rótulo, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ILARIS / CANAKINUMAB, forma farmacéutica POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 55518.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92.

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

Que de fojas 253 a 254 obra el informe técnico de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

hp
f.
LV



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

DISPOSICIÓN N° 8195

Que a fojas 255 obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

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., el cambio de rótulo, prospecto e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada ILARIS / CANAKINUMAB, forma farmacéutica POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 55518, cuyos textos constan de fojas 72 a 152 para prospectos, de fojas 250 a 252 para rótulos y de fojas 154 a 192 para información para el paciente, anulando las anteriores y desglosándose de fojas 72 a 98, 250 y de fojas 154 a 166.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1887/10, las fojas 72 a 98, 154 a 166 y 250 aprobadas en el artículo 1º.

PER

LV



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

DISPOSICIÓN N° 8195

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55518 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el rótulo, prospecto, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-007176-15-5

DISPOSICIÓN N° 8195

Re.
RUR

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1388/2015
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 8195, a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55518, y de acuerdo a lo solicitado por NOVARTIS ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/ Genérico: ILARIS / CANAKINUMAB

Forma Farmacéutica: POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1887/10

Tramitado por expediente N° 1-0047-0000-011550-09-4

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATOS AUTORIZADOS HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
RÓTULO	ANEXO II DE DISPOSICIÓN N° 1887/10	Fojas 250 a 252, desglosando la foja 250.
PROSPECTO	ANEXO DE DISPOSICIÓN N° 1742/15	Fojas 72 a 152, desglosando de 72 a 98.
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	ANEXO DE DISPOSICIÓN N° 1742/15	Fojas 154 a 192, desglosando de 154 a 166.

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

fo. ncr
lv



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

Se extiende el presente anexo de Autorización de Modificaciones del REM a
NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55518, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los días ⁰⁶ 06 OCT 2015, del mes de de
.....

Expediente N°: 1-47-0000-007176-15-5

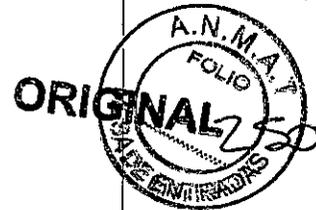
DISPOSICIÓN N° **8195**

NR
Rp.

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1388/2015
A.N.M.A.T.

8195

06 OCT 2015



PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

ILARIS®

CANAKINUMAB

150 mg

Polvo para solución inyectable

Venta bajo receta

Industria Suiza

Fórmula

Cada vial de Ilaris® contiene:

Canakinumab..... 150 mg
Excipientes: Sacarosa 110,9 mg; L-histidina 3,823; clorhidrato de L-histidina 2,38,
polisorbato 80 0,72 mg

Posología

Según prescripción medica

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, 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

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 4 viales sólo se diferenciarán en la indicación de su contenido.

B

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Argentina

8195



INFORMACION PARA EL PACIENTE

ILARIS®
CANAKINUMAB
Polvo para solución inyectable
Venta bajo receta

Industria Suiza

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar "Producto"
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.

Composición de "Ilaris®"

Cada vial de Ilaris® contiene:
Canakinumab..... 150 mg
Excipientes: sacarosa 110,9 mg; L-histidina 3,823; clorhidrato de L-histidina 2,38, polisorbato 80 0,72 mg

En este prospecto

- ¿Qué es "Producto" y para qué se utiliza?
- Antes de aplicar "Producto"
- Forma de utilizar "Producto"
- Posibles efectos adversos.
- Como conservar "Producto"
- Presentaciones

¿Qué es "Ilaris®" y para qué se utiliza?

Que es Ilaris®

Ilaris® se usa para el tratamiento de síndromes periódicos asociados a criopirina (SPAC), artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) y artritis gotosa. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de las interleuquinas. La sustancia activa en Ilaris® es el canakinumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano. Este bloquea la actividad de una sustancia llamada interleuquina 1 beta (IL-1 beta), la cual está presente en niveles elevados en enfermedades inflamatorias tales como SPAC, AIJIS y artritis gotosa.

NB

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aprobado

8195

ORIGINAL



Para que se usa Ilaris®

Síndromes periódicos asociados a criopirina (SPAC)

- Ilaris® se usa en adultos, adolescentes y niño de 2 años y más con un peso mayor a 7,5 kg para tratar las siguientes enfermedades autoinflamatorias, conocidas con el nombre genérico de síndromes periódicos asociados a criopirina (SPAC), incluyendo:
 - Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), también llamado urticaria familiar inducida por el frío (FCU). Síndrome de Muckle-Wells (MWS).
 - Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), también llamado síndrome neurocutáneoarticular crónico de la infancia (CINCA).

En los pacientes con SPAC, el organismo produce cantidades excesivas de una sustancia química llamada IL-1beta 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-beta, bloqueando su actividad y llevando a la mejora de los síntomas.

Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS)

Ilaris® se usa para tratar la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) activa en pacientes mayores de 2 años de edad.

La AIJIS es una enfermedad autoinflamatoria que ocurre en la infancia, la cual causa 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 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 IL1-beta juegan un rol importante en AIJIS bloqueando la actividad de IL1-beta, canakinumab mejora los signos y síntomas de AIJIS.

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-1beta, 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 beta, canakinumab mejora estos síntomas.

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

MB

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aprobado

Antes de aplicar "Ilaris®"

8195

ORIGINAL



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

No administre 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 tome Ilaris® y consulte con su médico.

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 sufrir 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 vivos (ver "Uso de otros medicamentos").

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

- 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 AIJIS

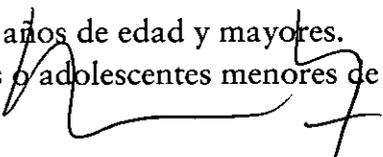
Pacientes con AIJIS u otra condición reumática pueden desarrollar síndrome de activación macrofágica MAS (un tipo de glóbulos blancos), la cual puede ser amenazante para la vida. Su doctor lo revisará los disparadores de MAS que incluyen infecciones y empeoramiento de AIJIS.

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

SPAC y AIJIS: 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.

B


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apendido

Uso de otros medicamentos y vacunas

- Vacunas atenuada: 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 el etanercept, el adalimumab o el infliximab, no deben utilizarse junto con Ilaris® porque ello puede incrementar el 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 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 SPAC o AIJIS, 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

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

Adultos y niños ≥ 4 años:

- 150 mg si tienen un peso corporal superior a 40 Kg.

MB

- 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 a menos de 15 Kg.

Niños de entre 2 y <4 años:

- 4 mg/kg si el paciente pesa $\geq 7,5$ kg.
- 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 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.

Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico

La dosis recomendada de Ilaris® para AIJIS 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 SPAC o AIJIS, 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.

MB

- 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.
- 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 SPAC o AIJIS, debe seguir usando Ilaris® el tiempo que le diga el médico.

En caso de que haya usado más Ilaris® del debido

- Si usted tiene SPAC, no debe inyectarse Ilaris® antes de 8 semanas después de la última dosis, a no ser que así se lo indique el médico.
- Si tiene AIJIS 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 SPAC o AIJIS 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 todo el mundo los padece. 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 síntoma 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 relacionado con el descenso de plaquetas (trombocitopenia)

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.

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, mareos, 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 secundarios 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).

B

- 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.
- 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.

Como conservar "Ilaris®"

- 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.
- Mantenga los viales de Ilaris® en el refrigerador (entre 2-8°C), sin congelarlos. Consérvelos en el envase original para protegerlos de la luz.
- Conservación de la preparación de Ilaris®: desde el punto de vista microbiológico, si la solución 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.

INSTRUCCIONES DE USO DE ILARIS®

Tenga en cuenta que la preparación de la inyección tarda aproximadamente 30 minutos.

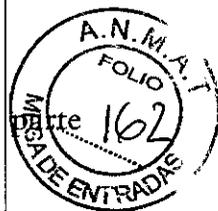
Vea también el apartado "Cómo inyectarse Ilaris® usted mismo".

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).

M3

ORIGINAL
8195



- Utilice siempre agujas y jeringas nuevas y no abiertas. Evite tocar las agujas y la parte superior de los viales.

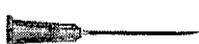
Lea las instrucciones en su totalidad antes de empezar.

Reúna el instrumental necesario

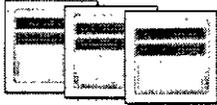
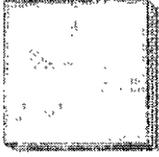
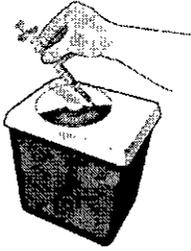
Incluido en el envase

 <p>A</p>	A. Un vial de Ilaris® en polvo para solución inyectable (manténgalo refrigerado de 2-8°C).
--	--

No incluido en el envase

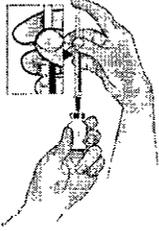
 <p>B</p>	B. Un vial de agua estéril para inyección ("agua") (no lo refrigere).
 <p>C</p>	C. Una jeringa de 1,0 mL.
 <p>D</p>	D. Una aguja de 18 G x 50 mm (2") para reconstituir el polvo ("aguja de transferencia").
 <p>E</p>	E. Una aguja de 27 G x 13 mm (0,5") para inyectarse ("aguja de inyección").

M3

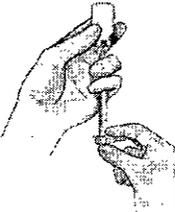
 <p>F</p>	<p>F. Algodón impregnado en alcohol.</p>
 <p>G</p>	<p>G. Algodón limpio y seco.</p>
 <p>H</p>	<p>H. Apósitos.</p>
 <p>I</p>	<p>I. Un envase adecuado (a prueba de pinchazos) en el que tirar las agujas, jeringas y viales usados.</p>

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.
--	---

M3

 <p>2</p>	<p>5. Déle la vuelta al vial con la jeringa acérquelos al nivel de los ojos (ver "Figura 2").</p> <p>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.</p> <p>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>
 <p>3</p>	<p>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").</p> <p>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.</p>
 <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 utilícela en las 24 horas siguientes.</p>

MB

Preparación de la inyección

14. Limpie el tapón de goma del vial que contiene la solución de Ilaris® con un nuevo algodón impregnado en alcohol.
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.



5



6a



6b

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.
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 (entre 0,2-1,0 mL). El profesional sanitario que le atiende le dirá cuál es la cantidad que necesita.
18. Tire lentamente del émbolo, llenando la jeringa con la solución de Ilaris® hasta la marca que corresponda (entre 0,2-1,0 mL). 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.
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.

Administración de la inyección



7

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.
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

MS

 8	<p>inyección.</p> <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>
--	---

Como conservar "Ilaris®"

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

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

Presentaciones

Cada envase contiene 1 ó 4 viales 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

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.

BPL: 11-May-2015

Tracking Number: NA

MB

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aprobado

8195

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

ILARIS®

CANAKINUMAB

Polvo para solución inyectable

Venta bajo receta

Industria Suiza

FORMULA

Cada vial de Ilaris® contiene:

Canakinumab..... 150 mg

Excipientes: sacarosa 110,9 mg; L-histidina 3,823; clorhidrato de L-histidina 2,38, polisorbato 80 0,72 mg.

ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

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:

- 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).

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.

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 (16).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Modo de acción

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal íntegramente humano, de isotipo IgG1/kappa, dirigido contra la interleuquina 1 beta (IL-1 β) humana. Se une específicamente y con gran afinidad a la IL-1 β humana y neutraliza su actividad biológica

M

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aprobado

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 caracterizadas por la hiperproducción local o sistémica de IL-1 β .

Farmacodinamia

La producción excesiva de IL-1 β en las enfermedades inflamatorias causa 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.

SPAC

Los pacientes con SPAC –quienes presentan una hiperproducción irrestricta 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.

AIJIS

La artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) es una enfermedad autoinflamatoria grave producida por el sistema inmunitario innato a través de citocinas proinflamatorias, entre las que destaca la interleuquina 1 beta (IL1B).

Las manifestaciones características de la AIJIS 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 AIJIS, 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 simultánea de IL1B, lo que da lugar a una respuesta inflamatoria aguda y dolorosa. La síntesis de IL1B 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 inmunitario 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 SPAC 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

ND

análisis farmacocinético poblacional, que incluyeron niños 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, administradas como infusión intravenosa, o de entre 150 y 600 mg, administradas como inyección subcutánea.

Distribución

El canakinumab se fija a la IL1B sérica. El volumen de distribución (V_{ss}) del canakinumab depende del peso corporal. Se ha estimado en 6,2 litros en los pacientes con SPAC que pesan 70 kg, en 3,2 litros en los pacientes con AIJIS 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* (CL) del canakinumab varió en función del peso corporal, y su valor estimado para un paciente de 70 Kg con SPAC fue de 0,17 L/día y para pacientes AIJIS con peso corporal de 33 Kg, 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 del canakinumab entre los pacientes con SPAC, AIJIS y con artritis gotosa. Tras la administración repetida no se observaron indicios de aceleración del aclaramiento ni cambios dependientes del tiempo en las propiedades farmacocinéticas del 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 con 4 años 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 SPAC, la farmacocinética del 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 SPAC pediátricos menores de 2 años fueron similares 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 SPAC y AIJIS.

En la AIJIS, los parámetros de exposición (como el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$) 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.





Población geriátrica

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

SPAC

Se ha demostrado la eficacia y la seguridad del canakinumab en pacientes con diferentes fenotipos de SPAC (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 al día siguiente de la administración. Los datos analíticos, tales como la elevación de la PCR y el AAS, la neutrofilia o 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 nuevo 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 SPAC.

- Parte I: en el 97% de los pacientes se observó en un plazo de 7 días tras el inicio del tratamiento una respuesta completa a **Ilaris®**, tanto clínica como de los biomarcadores (definida como una combinación de una 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). 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.
- Parte II: este es el periodo aleatorizado y doble ciego del estudio fundamental en el que se procedió a la retirada del tratamiento de los pacientes con brote, el criterio de valoración principal se definió como la recidiva/rebote de la enfermedad, hecho que no ocurrió en ninguno (0%) de los pacientes asignados al tratamiento con **Ilaris®**, 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 nuevamente 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 de fase III prolongados, no comparativos y sin enmascaramiento. Uno de ellos era un estudio de la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del canakinumab en pacientes con SPAC. La duración total del tratamiento

estuvo comprendida entre 6 meses y 2 años. El otro estudio era un ensayo sin enmascaramiento con canakinumab para evaluar su eficacia y su seguridad en pacientes japoneses con SPAC 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. En el 89,3% de los pacientes que lograron una respuesta completa, esta se mantuvo 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 los SPAC 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 SPAC (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 objetivo de la inflamación (p. ej., amiloide sérico A y PCR).

Se realizó un estudio sin enmascaramiento de 56 semanas para evaluar la eficiencia, seguridad y tolerabilidad de Ilaris® en pacientes SPAC ≤ 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 vacunación a virus atenuados (N=7), según estándar de cuidado para niños, desarrollaron niveles protectores de anticuerpos.

Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS)

La eficacia de Ilaris® como tratamiento de la AIJIS 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 AIJIS al menos dos meses antes de su inscripción en el estudio (mediana de duración 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°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:

MB



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 (véase a continuación).

Estudio G2305

El estudio G2305 fue un ensayo clínico aleatorizado, con doble ciego, comparativo 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 AIJIS; PCR normal; y una evaluación global del médico que indicase la ausencia de actividad de la enfermedad»).

El ACR definió como «respuesta pediátrica» la mejora porcentual (del 30%, 50%, 70%, 90% o del 100%), con respecto al inicio, en 3 de cualquiera de los 6 criterios de valoración básicos, con un agravamiento $\geq 30\%$ en no más de uno de los criterios restantes. Entre los criterios de valoración básicos 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).

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 pediátrica del ACR y de enfermedad inactiva.

Tabla 1 Respuesta pediátrica del ACR 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.

NB

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aprobado

A los 15 y 29 días, el tratamiento con Ilaris® mejoró los valores de los criterios básicos de respuesta pediátrica del ACR 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 básicos de respuesta pediátrica del ACR 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, EVA (mm)	67	66	20 (-69%)	56 (-5%)	11 (-83%)	28 (-38%)
Evaluación global del bienestar general por parte del paciente o de sus padres, EVA (mm)	63	61	15 (-73%)	65 (1%)	7 (-91%)	60 (-17%)
Puntuación del dolor del paciente, EVA (mm)	73	67	8 (-87%)	66 (15%)	7 (-89%)	56 (-12%)

EVA – 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.

Estudio G2301

El estudio G2301 (en su Parte II) fue un estudio de retirada aleatorizada, con doble ciego y comparativo con placebo, de la prevención de las reagudizaciones con Ilaris® en pacientes con AIJIS 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 satisfactoria. 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 corticoesteroide. De los 92 pacientes que intentaron disminuir progresivamente la dosis de corticoesteroide, 57 (el 62%) lo lograron, 42 (el 46%) suspendieron definitivamente el tratamiento corticoesteroide 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

MB

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 retirada 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 período 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 terapéutica del ACR adaptada a la población pediátrica y criterios básicos de respuesta pediátrica del ACR.

Las mejoras observadas en las respuestas pediátricas del ACR y en cada uno de los criterios básicos de respuesta pediátrica del ACR durante el estudio G2305 (Tablas 4 y 5) también se observaron en la Parte I del estudio abierto G2301 en la que Ilaris® se administró.

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

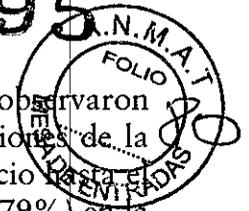
En 46 de los 120 pacientes (el 38,3%) que ingresaron al estudio con cifras bajas de hemoglobina, la cifra había aumentado hasta un valor normal en la última consulta de la Parte I del estudio.

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-PF50, 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.

B



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 ampliación 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 retirada aleatorizada) del estudio G2301. Tales datos revelaron que las mejoras observadas en las respuestas pediátricas del ACR y en cada uno de los criterios básicos de respuesta pediátrica del ACR eran similares a las que se observaron en los estudios individuales (Tabla 3). Los datos de eficacia resultaron coherentes entre grupos de diferente edad (2-<20 años), sexo biológico, 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.

Tabla 3 Respuesta terapéutica del ACR adaptada a la población pediátrica y valor mediano (mediana de la diferencia porcentual con respecto al inicio) en los criterios básicos de respuesta pediátrica del ACR al cabo de 12 semanas de tratamiento con Ilaris® (datos conjuntos)

Criterios de respuesta terapéutica del ACR adaptados a la población pediátrica Ilaris (N=178)		Criterios básicos de respuesta pediátrica del ACR	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, EVA (mm)	70	3 (-96%)
Enfermedad inactiva	28%	Evaluación global del bienestar general por parte del paciente o de sus padres, EVA (mm)	63	5 (-92%)

EVA – 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.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

8195

Datos de uso a largo plazo

Ciento cuarenta y siete (147) pacientes participaron en el ensayo abierto de ampliación de uso 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 provisionales, 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 período de administración de la dosis reducida se obtuvo una mejora del 100% en los criterios del ACR (ACR100) en los 26 pacientes.

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.

Artritis Gotosa

En dos estudios idénticos, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego-, controlados activamente 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 con 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 de analogía visual (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 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 allopurinol u otras terapias de descenso de uratos (ULTs) 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

AB

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 de analogía 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.

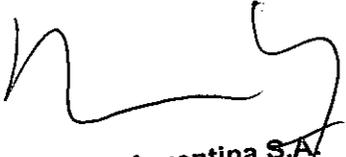
La intensidad del dolor, medido de 0 a 100 mm EAV, fue estadísticamente significativo más bajo para el grupo con Ilaris® 150 mg comparado con el grupo con triamcinolona acetónido a las 72hs post-dosis (-10.7 mm, $p < 0.0001$, en el conjunto de resultados del estudio con un descenso en la media absoluta en el puntaje EAV de aproximadamente -50mm. La figura 12-1 muestra los resultados en la intensidad del dolor (0 a 100 mm EAV), según los tiempos y grupo de tratamiento (valor base 74 mm en cada grupo respectivamente). 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.

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 acetónido.

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)

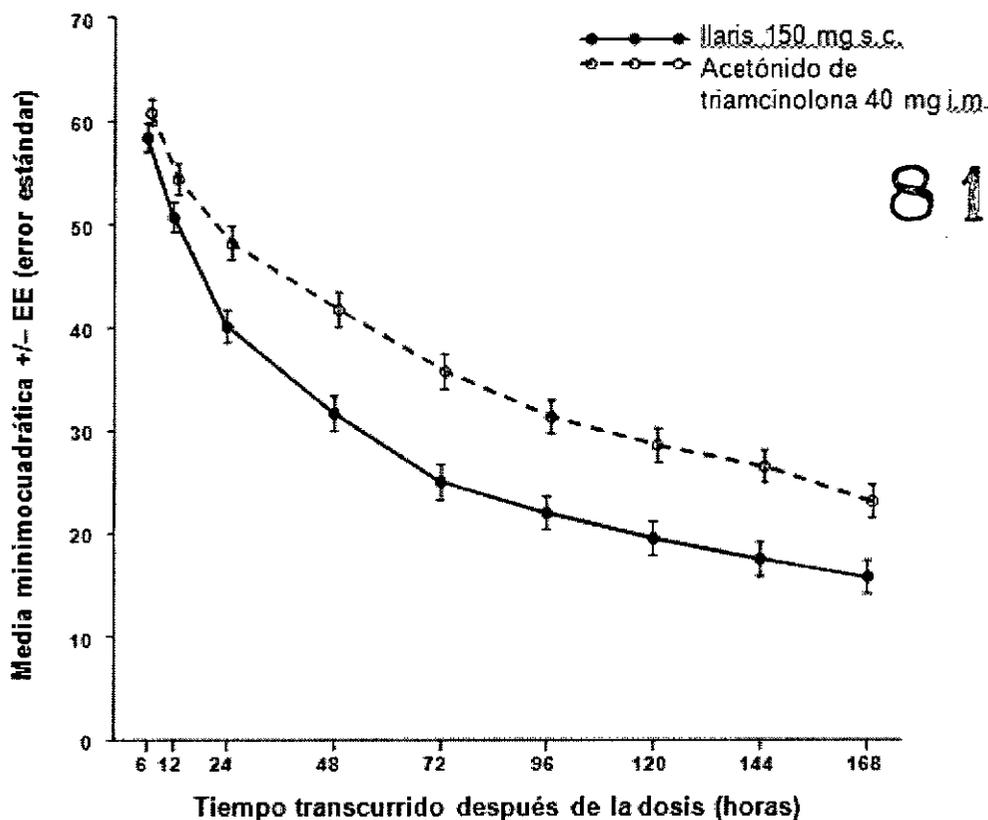
M



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
ApoDERado



8195



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 período de 24 semanas) en el riesgo de sufrir un nuevo ataque durante el tratamiento con Ilaris® en comparación con triamcinolona acetónido, 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.

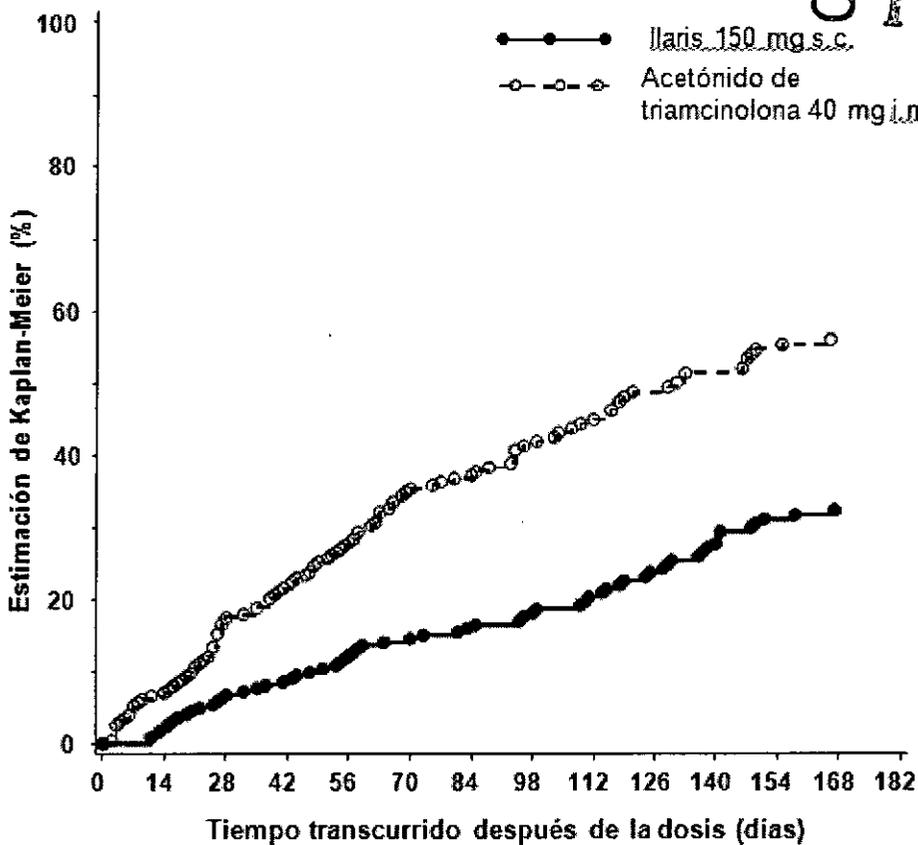
La incidencia de pacientes que sufrieron un ataque posterior de artritis gotosa durante el periodo de 24 semanas fue significativamente menor durante el tratamiento con Ilaris® (28.4%) que con triamcinolona acetónido (48.9%). Durante las primeras 12 semanas, el 84% de los pacientes tratados con Ilaris® no sufrieron un nuevo ataque comparado el 62% con triamcinolona acetónido. A las 24 semanas, el 72% de los pacientes tratados con Ilaris® permaneció sin ataques comparado con el 51% de los pacientes tratados con triamcinolona acetónido.

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)

NB

[Handwritten Signature]
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Aprobado

8195



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)

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 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 brote (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

AB

[Handwritten Signature]
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Pacientes geriátricos.

El perfil de seguridad, eficacia y tolerabilidad de Ilaris® en pacientes de edad avanzada > 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. Tantos 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 en dosis de 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 SPAC, AIJIS y Artritis Gotosa respectivamente. En la mayoría de los estudios clínicos de la AIJIS se usó un ensayo de doble antígeno (*bridging assay*) extremadamente sensible. 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.

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-1β murina no han revelado peligros especiales para el ser humano.

Como canakinumab se une a la IL-1β 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 titíes.

NB

Las concentraciones plasmáticas que fueron bien toleradas en animales, eran al menos 810 veces superiores ($C_{m\acute{a}x}$) y 78 veces superiores ($AUC_{promedio}$) a las alcanzadas en pacientes pediátricos con SPAC, 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 ($C_{m\acute{a}x}$) y 104 veces superiores ($AUC_{promedio}$) a las alcanzadas en los pacientes pediátricos con AIJIS, 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.

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Dosis para SPAC

La dosis inicial recomendada de Ilaris® en los pacientes con SPAC es:

Adultos y niños ≥ 4 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg;
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≥ 15 kg y ≤ 40 kg;
- 4 mg/kg si el paciente pesa $\geq 7,5$ kg y <15 kg.

Niños de entre 2 y <4 años:

- 4 mg/kg si el paciente pesa $\geq 7,5$ kg.

Se administra cada 8 semanas como dosis única por vía subcutánea.

En el caso de los pacientes que reciban una dosis inicial de 150 mg o de 2 mg/kg, si no se obtiene una respuesta clínica satisfactoria (resolución del rash u otros síntomas de inflamación generalizada) en el plazo de los 7 días posteriores al comienzo del tratamiento, se puede considerar una segunda dosis de Ilaris® de 150 mg o 2 mg/kg. Si entonces se alcanza respuesta completa al tratamiento se debe mantener la dosis intensificada de 300mg ó 4 mg/kg cada 8 semanas. Si 7 días después de esta segunda dosis

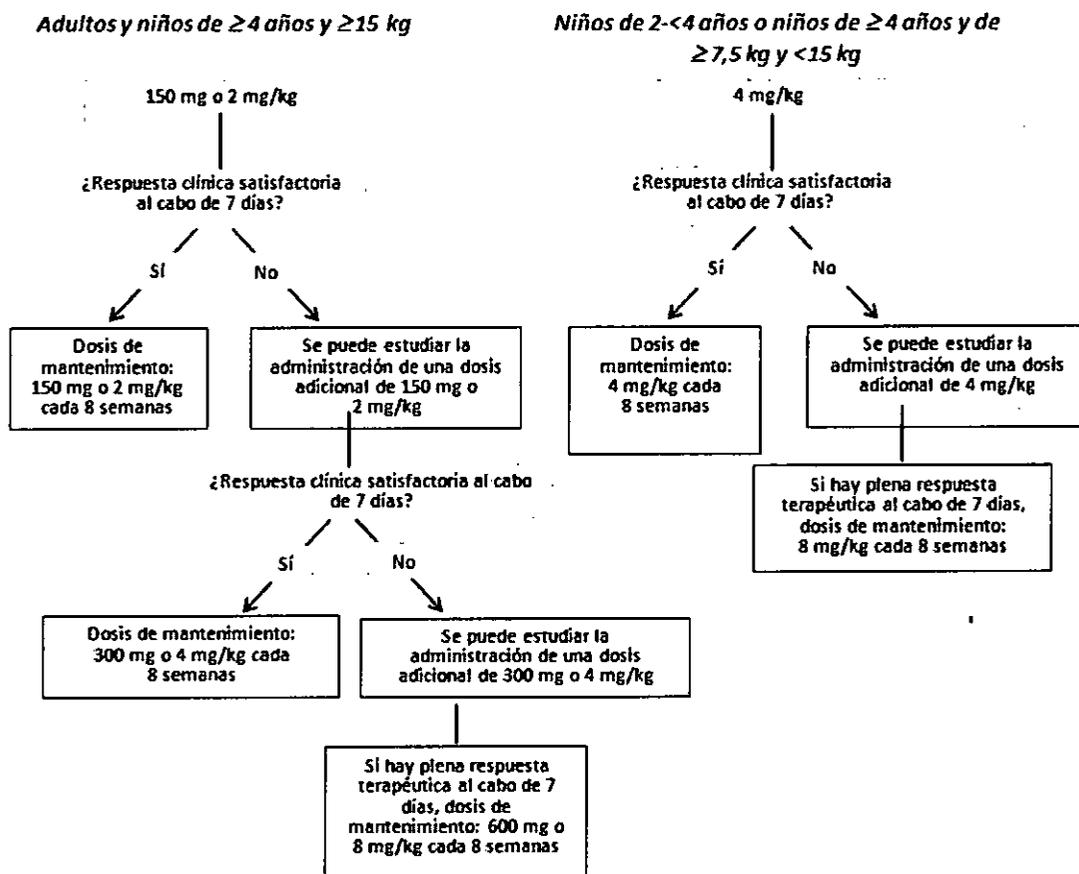
8195



no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se podrá pensar en administrar una tercera dosis de Ilaris® de 300 mg o de 4 mg/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.

La experiencia clínica con intervalos de menos de 4 semanas o con dosis >600 mg cada 8 semanas es limitada.



Dosis para AIJIS

En los pacientes con AIJIS 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.

NB

Novartis Argentina S.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M. N. 114
Aprobado

ORIGINAL

8195



Dosis en la 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 "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/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 (16, 18,30).

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

SPAC

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

AIJIS

No han sido establecidas la seguridad y eficiencia de Ilaris® en pacientes AIJIS menores de 2 años de edad.

Artritis Gotosa

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

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

Método de administración

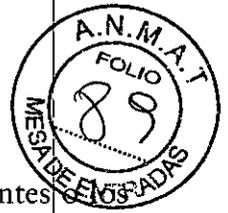
Inyección subcutánea


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N.: 11521
Apodredó

B

ORIGINAL

8195



SPAC y AIJS

Tras recibir las instrucciones pertinentes sobre la técnica de inyección, los pacientes o 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.

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°, muévelo 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®.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

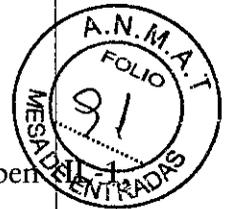
Infecciones

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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gta. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Buenos Aires

ORIGINAL

8195



Neutropenia

Se ha observado Neutropenia con especialidades medicinales que incluyen 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 sección de reacciones adversas).

Síndrome de activación macrofágica (pacientes con AIJS)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal, que puede manifestarse en pacientes con afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con AIJS, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la AIJS, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris® no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con AIJS, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

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 beta. 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 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 SPAC de 4 años y menores de 4 años de edad demostraron que todos los pacientes que recibieron vacunación a virus atenuados, según estándar de cuidado para niños, desarrollaron niveles protectores de anticuerpos.

MB

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gta. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
A: 31000



Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad de procrear y 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 cuando sea estrictamente necesario (2,3).

Parto

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®.

Fertilidad

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

Canakinumab no tuvo efectos en la fertilidad del tití (*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").

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En estudios intervencionales se han tratado con Ilaris® más de 2300 pacientes, incluyendo 250 niños (entre 2 y 17 años) con SPAC, AIJIS, Artritis Gotosa, u otra enfermedad mediada por IL-1 beta, 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 secciones de CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Se han notificado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris® (31). (Ver sección de AVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

SPAC

M


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Coordinador Técnico - M:N: 11521
 P. de Heredia

Un total de 211 pacientes adultos y pediátricos con SPAC (FCAS/FCU, MWA/NOMID/CINCA) han recibido Ilaris® en ensayos clínicos. La seguridad de Ilaris® 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, controlada 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").

Tabla5 Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas en el ensayo clínico fundamental en pacientes con SPAC

Ensayo clínico de fase III					
	Parte I		Parte II		Parte III
	Ilaris®	Ilaris®	Placebo	Ilaris®	
	N=35	N=15	n=16	n=31	
	n (%)	n (%)	n (%)	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 cutáneos y del tejido subcutáneo					
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%)	

En los estudios prolongados abiertos 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 (SPAC)

Hematología

Durante los estudios clínicos con Ilaris® en pacientes con SPAC 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 SPAC.

Bilirrubina

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

MB

ORIGINAL

8195



Población pediátrica

Había 80 pacientes pediátricos con SPAC 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 SPAC (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 sin enmascaramiento. El perfil de seguridad de Ilaris® es similar en pacientes de 2 años y en mayores de 2 años de edad.

AIJIS

En los ensayos clínicos, se administró Ilaris® a un total de 201 pacientes con AIJIS de entre 2 y <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 con arreglo 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.

M


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521-23
Anderzato



Tabla 6 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos fundamentales de pacientes con AIJIS

	G2301			G2305		Categoría de frecuencia
	Parte I	Parte II				
	Ilaris N=177 n (%)	Ilaris N=50 n (%)	Placebo N=50 n (%)	Ilaris N=43 n (%)	Placebo N=41 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 de la piel y del tejido subcutáneo						
Reacción en el lugar de la 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 lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio

Anomalías de laboratorio (AIJIS)

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.

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 controlados/activamente de hasta 24 semanas de duración, se han tratado más de 700 pacientes con Ilaris® en dosis de 10 mg

M

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aptderado

a 300 mg. Se han tratado mas 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 7 Resumen de las reacciones adversas en los estudios de Artritis Gotosa.

	Canakinumab 150 mg N=253 n(%)	Triamcinolon a 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	Infrecuente
Desórdenes del Músculo Esquelético Dolor de espalda	13 (5.1)	2 (0.7)	Frecuente
Reacciones en el sitio de la inyección Fatiga/Astenia	7 (2.8)	2 (0.7)	Frecuente
Desórdenes del Sistema Nervioso Central Mareos/Vértigo	6 (2.4)	2(0.7)	Frecuente

Reacciones del sitio de inyección

Se reportaron reacciones del sitio de inyección en menos de 1.2% de 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 acetónido. Se observó disminución del recuento de Neutrófilos Absolutos (RNA) a menos de 1×10^9 L en el 2% de los pacientes en los estudios comparativos. Se observaron también casos

aislados de recuento de neutrófilos absolutos $< 0.5 \cdot 10^9$ (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Se observó un leve descenso ($< LLN$ y $> 75 \cdot 10^9/L$) y transiente en el recuento de plaquetas en una incidencia alta (12.7%) con Ilaris® en los estudios activos controlados vs el comparador (7.7%) en pacientes con artritis gotosa

Acido úrico

Se observaron aumentos transitorios en los niveles de ácido úrico (0,7 mg/dL en 12 semanas y 0,5mg/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 (ULT) para disminuir el ácido úrico. En otro estudio, entre pacientes que comenzaron ULT, no se observaron aumentos de ácido úrico. No fueron observados aumento de ácido úrico en poblaciones sin artritis gotosa.

ALT AST

Se observaron leves aumentos de la media y mediana en alanina transaminasa (ALT) o aspartato transaminasa (AST) 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 (≥ 3 x límite superior del intervalo normal de valores) fue mayor en pacientes tratados con triamcinolona acetónico (2.5% para ambas AST y ALT) comparada con pacientes tratados con Ilaris® (1.6% para ALT y 0.8 para AST)

Triglicéridos

En ensayos clínicos activos controlados 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 x ULN fue 2.4% con Ilaris® y 0.7 con triamcinolona acetónico. La trascendencia clínica de esta observación es desconocida.

Pacientes geriátricos

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

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

AB

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apendice 20

ORIGINAL
8.95



Hay limitada experiencia de sobredosificación. En estudios clínicos tempranos, pacientes y voluntarios sanos recibieron dosis más altas que 10 mg/kg administrados por 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 (2, 6, 26, 30).

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

Cada envase contiene 1 ó 4 viales 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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

CDS: 11-May-2015

Tracking Number: NA

MB

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
A. Jeroncic