



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

8177

02 DIC 2014

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-47-20075-13-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAXTER ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada ADVATE 250 UI, 500 UI, 1000UI y 1500 UI/ FACTOR VIII DE COAGULACION RECOMBINANTE r-AHF, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, autorizado por el Certificado N° 53464.

Que el proyecto presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

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

Que a fojas 101 y 102 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofarmacos del Instituto Nacional de

FR



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 8177

Medicamentos.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase los nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada ADVATE 250 UI, 500 UI, 1000UI y 1500 UI/ FACTOR VIII DE COAGULACION RECOMBINANTE r-AHF, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 53464 y Disposición N° 7580/06, propiedad de la firma BAXTER ARGENTINA S.A., cuyos textos constan a fojas 67 a 77, 78 a 88 y 89 a 99, desglosándose las fojas 67 a 77.

ARTÍCULO 2º.- Sustituyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7580/06 los prospectos autorizados, por las fojas 67 a 77, 78 a 88 y 89 a 99 aprobadas en el artículo 1º.

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

[Handwritten signature]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 8177

agregarse al Certificado N° 53464 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 4°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica, Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-20075-13-1

DISPOSICIÓN N° 8177

Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8177** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53464 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAXTER ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: ADVATE 250 UI, 500 UI, 1000UI y 1500 UI/
FACTOR VIII DE COAGULACION RECOMBINANTE r-AHF

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7580/06

Tramitado por expediente N° 1-47-15146-06-1

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 6146/12	Prospectos de fojas 67 a 77, 78 a 88 y 89 a 99; desglosándose los correspondientes a fojas 67 a 77

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAXTER ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 53464 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....**02 DIC 2014**.....

Expediente N° 1-47-20075-13-1

DISPOSICION N° **8177**

Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

Baxter

8177



Proyecto de prospecto

ADVATE

250UI 500UI 1000UI 1500UI

Factor VIII de Coagulación Recombinante (r-AHF)

Polvo liofilizado inyectable

Industria Austríaca / Suiza / Belga

Venta Bajo Receta

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada frasco-ampolla del producto contiene:

Principio Activo:

Octocog alfa (r- AHF).....250 UI.....500UI.....1000 UI.....1500 UI

(Factor VIII de Coagulación Recombinante).

Excipientes:

Cada ml de la solución reconstituida contiene:

Trehalosa..... 8,0 mg
Histidina..... 1,60 mg
Trometamina.....1,2 mg
Cloruro de Sodio.....5,3 mg
Cloruro de Calcio..... 0,2 mg
Glutación (reducido)..... 0,08 mg
Polisorbato 80 (derivado vegetal)..... 0,1 mg
Manitol.....32,0 mg

Solvente:

Agua para inyectables c.s.p..... 2,0 ml

Un frasco ampolla de polvo liofilizado contiene Octocog alfa expresado en UI (Unidades Internacionales), 250UI- 500UI- 1000 UI- 1500 UI nominal, respectivamente, de acuerdo a la presentación.

El polvo liofilizado se reconstituye con 2 ml del solvente (agua para inyectables).

La solución reconstituida con 2 ml de agua para inyectables, contiene nominalmente 125 UI/ml, 250 UI/ml, 500 UI/ml y 750 UI/ml de octocog alfa/ml, respectivamente.

Factor VIII humano de coagulación producido por tecnología de ADN recombinante en células CHO. Preparado sin la adición de ninguna proteína humana o animal en el proceso de cultivo celular, purificación o formulación final.

Contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial.

CV

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apoderada

Página 1 de 11

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**

El complejo factor VIII/Factor de Von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con diferentes funciones biológicas. ADVATE contiene factor VIII de coagulación recombinante (octocog alfa), una glicoproteína que es biológicamente equivalente a la glicoproteína de factor VIII del plasma humano.

Octocog alfa es una glicoproteína que contiene 2332 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 280 kD. Cuando el paciente con hemofilia es infundido, el factor VIII fija el factor von Willebrand endógeno en la circulación del paciente.

La activación del factor VIII actúa como un cofactor activando el factor IX, acelerando la conversión del factor X a factor X activado. La activación del factor X convierte la protrombina en trombina. La trombina luego convierte el fibrinógeno a fibrina y éste puede formar el coágulo. La hemofilia A es una alteración hereditaria de la coagulación sanguínea ligada al sexo y producida por la disminución de los niveles de factor VIII que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o bien como resultado de un trauma accidental o quirúrgicos. Mediante terapia de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan, consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor VIII y una corrección de las tendencias hemorrágicas.

Desarrollo del inhibidor

Se evaluó la inmunogenicidad de ADVATE en pacientes con tratamientos previos. Durante los ensayos clínicos con ADVATE en 233 pacientes pediátricos y adultos [pacientes pediátricos (0 a 16 años de edad) y pacientes adultos (más de 16 años de edad)] diagnosticados con hemofilia A grave (factor VIII < 1%), con exposición previa a concentrados de factor VIII durante un periodo igual o superior a 150 días para adultos y niños mayores e igual o superior a 50 días para niños menores de 6 años, un paciente desarrolló un título bajo de inhibidor (2,4 BU en el ensayo Bethesda modificado) tras 26 días de exposición a ADVATE. Las pruebas de seguimiento de inhibidores en este paciente tras abandonar el ensayo fueron negativas. En todos los estudios, la exposición media a ADVATE fue de 97,0 días de exposición por sujeto (intervalo 1 a 709) para pacientes previamente tratados. La incidencia global de cualquier desarrollo de inhibidor del factor VIII (alto o bajo) fue de 0,4% (1 de 233).

En el ensayo completado no controlado 060103, 16 de los 45 (35,6%) pacientes sin tratamiento previo con hemofilia A grave (FVIII < 1%) con al menos 25 días de exposición a FVIII desarrollaron inhibidores del FVIII: 7 (15,6%) sujetos desarrollaron inhibidores de título alto y 9 (20%) de los sujetos desarrollaron inhibidores de título bajo, 1 de los cuales también se clasificó como inhibidor temporal.

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo del inhibidor en este ensayo incluyeron etnicidad no caucásica, antecedentes familiares de inhibidores y tratamiento intensivo a dosis altas en los primeros 20 días de exposición. En los 20 sujetos que no tenían ninguno de estos factores de riesgo no se produjo el desarrollo del inhibidor.

Se han recogido datos sobre Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con inhibidores. En un subestudio de PUP 060103, se documentaron tratamientos ITI en 11 PUP. Se hizo un análisis de cuadro retrospectivo de 30 materias sobre ITI (estudio 060703) y la recogida de datos de registro está en curso.

En el estudio 060201, se compararon dos esquemas de tratamiento de profilaxis a largo plazo en 53 sujetos previamente tratados: un régimen individualizado de dosificación guiada farmacocinética (dentro de un rango de 20 a 80 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 72 ± 6 horas, $n = 23$) con un régimen de dosificación profiláctica estándar (de 20 a 40 UI/kg cada 48 ± 6 horas, $n = 30$). El régimen de dosificación guiada farmacocinética (de acuerdo con una fórmula específica) tenía como objetivo mantener el factor VIII en niveles $\geq 1\%$ en el intervalo entre dosis de 72 horas. Los datos de este estudio demuestran que los dos regímenes de dosificación profiláctica son comparables en lo que se refiere a la reducción de la frecuencia de hemorragias.

Propiedades Farmacocinéticas:

Todos los estudios farmacocinéticos con ADVATE fueron conducidos en pacientes previamente tratados con hemofilia A severa a moderada (factor VIII basal $\leq 2\%$). El análisis de las muestras de plasma se realizó en un laboratorio central utilizando el ensayo de coagulación de una etapa.

CS

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

8177

Original

Un total de 195 sujetos con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII < 1%) proporcionaron parámetros PK que se incluyeron en el conjunto de análisis de PK según el protocolo. Las categorías de estos análisis para lactantes (1 mes a <2 años), niños (2 a <5 años), niños de mayor edad (5 a <12 años), adolescentes (12 a <18 años) y adultos (18 años y mayores) se utilizaron para resumir los parámetros PK, definiéndose la edad como la edad en el momento de la perfusión de PK.

Tabla 1 Resumen de parámetros farmacocinéticos de ADVATE por grupo de edad con hemofilia A grave (valor basal del factor VIII < 1%)

Parámetro (media ± desviación estándar)	Lactantes (n = 5)	Niños (n = 30)	Niños de mayor edad (n = 18)	Adolescentes (n = 33)	Adultos (n = 109)
Área bajo la curva total (UI*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Recuperación incremental ajustada a C _{máx} (UI/dl por UI/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Semivida (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentración máxima en plasma tras la perfusión (UI/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Tiempo de residencia medio (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volumen de distribución en estado estacionario (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Aclaramiento (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Calculada como (C_{máx} - valor basal del factor VIII) dividida por la dosis en UI/kg, donde C_{máx} es la medida máxima de factor VIII tras la perfusión.

La seguridad y la eficacia hemostática de ADVATE en la población pediátrica son similares a las de los pacientes adultos. La recuperación y la semivida terminal ($t_{1/2}$) ajustadas fue aproximadamente un 20% inferior en niños pequeños (menores de 6 años) que en adultos, lo que puede deberse en parte a un volumen mayor conocido de plasma por kg de peso corporal en los pacientes más jóvenes.

No se dispone de datos farmacocinéticos de ADVATE en pacientes sin tratamiento previo.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicología aguda, toxicidad en dosis repetida, toxicidad local y genotoxicidad.

Un estudio de tolerancia local con conejos demostró que ADVATE reconstituido con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables se tolera bien tras una administración intravenosa. Se observó un leve enrojecimiento temporal en el lugar de la administración después de la aplicación intraarterial y después de la aplicación paravenosa. No obstante, no se observaron cambios histopatológicos adversos correlacionados que indiquen una naturaleza temporal de esta observación.

Acción Terapéutica

Profilaxis y tratamiento de trastornos de la coagulación causados por deficiencia congénita o adquirida de factor VIII de la coagulación.

Grupo ATC: B02BD02. Antihemorrágicos: factor VIII de coagulación

Indicaciones

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con Hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII)

Posología / Modo de Administración

CV

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Aplicada

Página 3 de 11

8177



El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y con el apoyo de resucitación disponible inmediatamente en caso de anafilaxia.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y magnitud del sangrado, y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII (FVIII) administrada se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS para medicamentos con factor VIII.

La actividad de Factor VIII en plasma se expresa bien como porcentaje (referido a plasma humano normal) o en UI (referidas al Estándar Internacional de factor VIII en plasma)

Una UI de actividad de FVIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda:

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII requerida se basa en un hallazgo empírico de que 1 U.I. de factor VIII /kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor VIII en 2UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de factor VIII deseado (\% del normal)} \times 0,5$$

En los eventos hemorrágicos listados a continuación, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el período correspondiente. En cirugía y en los episodios hemorrágicos, puede utilizarse la siguiente tabla 2 como guía de dosificación:

Tabla 2: Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía

Grado de hemorragia / Tipo de proceso quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20- 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico según indique el dolor se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30- 60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3-4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60- 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
Cirugía <i>Menor</i> Incluyendo extracción dental.	30- 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores a 6 años) al menos 1 vez al día, hasta la curación.
<i>Mayor</i>	80- 100 (pre- y post operación)	Repetir la inyección cada 8 -24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de F.VIII del 30% al 60% (UI/dl).

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.461
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apodada

8177

Original

La dosis y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la inyección. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar, alcanzar distintos niveles de recuperación *in vivo* y presentar semividas diferentes.

Profilaxis de hemorragias:

Para la profilaxis de larga duración frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis normales son de 20 a 40 UI de octocog alfa por kilo de peso corporal, administrado a intervalos de 2 a 3 días.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de ADVATE en todos los grupos de edad pediátricos. La dosis de tratamiento a demanda en pacientes pediátricos no difiere de la de los pacientes adultos. En pacientes menores de 6 años, se recomiendan dosis de 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal de 3 a 4 veces a la semana como terapia profiláctica.

No se ha descrito el uso de las presentaciones de 2 ml para sujetos pediátricos de menos de 2 años.

Modo de administración

Vía de administración:

ADVATE se debe inyectar por **vía intravenosa**. En caso de ser administrado por un profesional no sanitario, es necesario realizar un entrenamiento adecuado.

Se debe determinar la velocidad de administración para asegurar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml por minuto.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

Instrucciones para preparar la solución

Trabajar en forma aséptica

1. Retirar ADVATE de la heladera y llevar a temperatura ambiente (15- 25°C). tanto el polvo como el disolvente (agua para inyectables), en el vial cerrado,
2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Retirar los protectores de los viales del polvo y del solvente.
4. Limpiar los tapones con toallitas de alcohol y colocar ambos envases en una superficie plana y limpia.
5. Abrir el envoltorio del dispositivo incluido en la caja, BAXJECT II quitando el papel sin tocar el interior (figura a). NO retirar el dispositivo del envoltorio. No utilizar si el equipo BAXJECT II, su sistema de barrera estéril o su acondicionamiento están dañados o muestran algún signo de deterioro.
6. Darle la vuelta al dispositivo e insertar la punta de plástico a través del tapón del diluyente. Tomar el equipo por su extremo y sacar el dispositivo BAXJECT II de su envoltorio (figura b). No quitar el protector azul del equipo BAXJECT II.

Para la reconstitución, utilizar solamente el agua para preparaciones inyectables y el equipo para reconstitución incluidos en el envase. Con BAXJECT II unido al vial de diluyente, invertir el dispositivo de tal forma que el vial de diluyente quede en la parte superior del mismo. Insertar la otra punta de plástico dentro del tapón de ADVATE. El vacío hará que el diluyente penetre en el vial de ADVATE (figura c).

7. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese que el polvo de ADVATE esté completamente disuelto, de otra manera el material activo no pasará a través del filtro del equipo. El producto se disuelve rápidamente (habitualmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

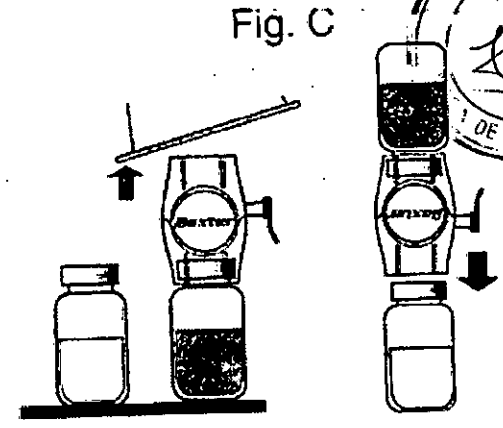
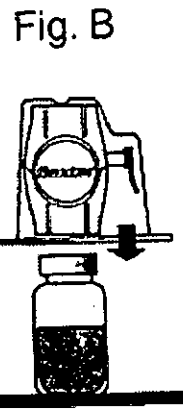
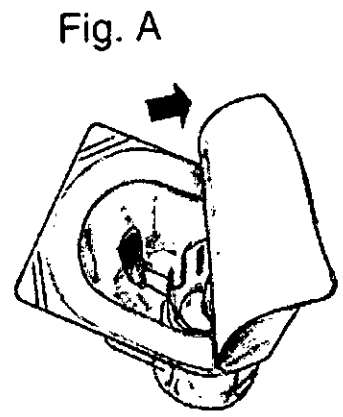
CG

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481

Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Testolin
Argentina S.A.
Argentina

8177



Instrucciones para la administración de la inyección

Trabajar en forma aséptica

Los medicamentos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas, cuando la solución y el envase lo permitan. Sólo se debe utilizar una solución transparente y sin coloración.

1. Remover el capuchón azul de BAXJECT II. NO INTRODUCIR AIRE EN LA JERINGA. Conectar la jeringa al equipo BAXJECT II (figura d).
2. Invertir el sistema (con el vial del concentrado hacia arriba). Introducir el concentrado en la jeringa empujando el émbolo lentamente. (figura e).
3. Desconectar la jeringa.
4. Conectar una jeringa de infusión con aletas a la jeringa. Inyectar por vía intravenosa. El preparado puede ser administrado a una velocidad de infusión de hasta 10 ml por minuto. El pulso debe ser controlado antes y durante la administración de ADVATE. Si se observara un aumento significativo, la reducción de la velocidad de infusión ó si fuera necesario la interrupción temporaria de la administración provoca la desaparición de los síntomas y el pulso se normaliza rápidamente. (Ver "Precauciones" y "Posibles reacciones adversas").

Fig. d

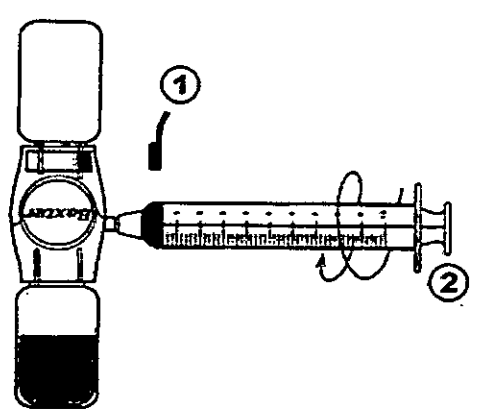
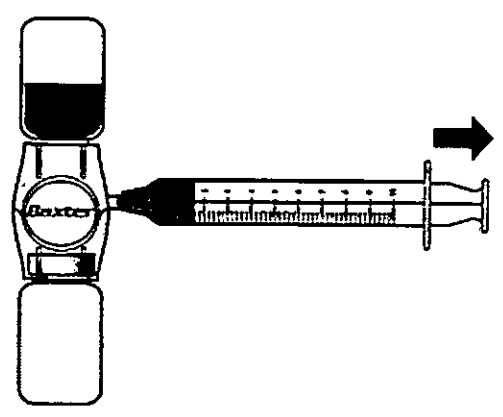


Fig. e



CV

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 16431
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apoderada

8177

Original

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al octocog alfa, proteínas del ratón o del hámster o alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Con ADVATE se han notificado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluyendo anafilaxis. El medicamento contiene trazas de proteínas de ratón y de hámster. Se debe informar a los pacientes de que en caso de que ocurran síntomas de hipersensibilidad, deben interrumpir el tratamiento y consultar con su médico de forma inmediata. Se debe informar a los pacientes de los signos de las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato incluyendo habón urticarial, urticaria generalizada, tirantez en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se produzca un shock, se deben seguir las pautas médicas estándar para su tratamiento.

Debido a la disminución del volumen de inyección de ADVATE reconstituido en 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, si se producen reacciones de hipersensibilidad hay menos tiempo para reaccionar deteniendo la inyección. Por tanto, se aconseja tener cuidado durante la inyección de ADVATE reconstituido en 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, especialmente en niños.

Inhibidores:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida que aparece durante el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Esos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades de Bethesda (U.B.)/ml de plasma empleando el ensayo modificado En pacientes que desarrollan anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al Factor VIII, esta condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con el grado de exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición, y con otros factores ambientales y genéticos. Raramente se desarrollan inhibidores después de los 100 primeros días de exposición. Se han observado casos recurrentes de aparición de inhibidores (a títulos bajos), después de cambiar de un factor VIII a otro en los pacientes que con un tratamiento previo de más de 100 días de exposición

Se han observado casos recurrentes de aparición de inhibidores (a títulos bajos), después de cambiar de un factor VIII a otro en los pacientes con un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollo de inhibidores. Así, se recomienda monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores en todos los pacientes después de cualquier cambio de producto.

En general, en todos los pacientes tratados con un factor VIII de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de sustitución de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Aplicación incorrecta de ADVATE

Para ADVATE reconstituido con 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables, la aplicación incorrecta (vía intraarterial o paravenosa) puede producir reacciones en el lugar de inyección leves y a corto plazo, como cardenales y eritema.

Complicación relacionada con el catéter en el tratamiento

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso (CVAD) debe considerarse el riesgo de complicaciones relacionadas con CVAD incluyendo infecciones locales, bacteremia y trombosis del lado del catéter.

Consideraciones relativas al excipiente

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Se recomienda encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre ADVATE a un paciente para poder mantener una relación entre el paciente y el lote del medicamento.

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Baxter Argentina S.A.

8177

Original

Población pediátrica:

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con ADVATE

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción en animales con factor VIII. Dados los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de factor VIII durante el embarazo y el período de lactancia. Por lo tanto, sólo debe utilizarse factor VIII durante el embarazo y el período de lactancia si está claramente indicado.

Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

La influencia de ADVATE sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula.

Reacciones adversasa. Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos con ADVATE incluyeron 418 sujetos con al menos una exposición a ADVATE y registraron un total de 93 reacciones adversas al medicamento (RAM). Las RAM que aparecieron con mayor frecuencia fueron el desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente al factor VIII (inhibidores), cefalea y fiebre.

La hipersensibilidad y las reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, escozor y punzadas en el lugar de infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, tirantez en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia) se observaron con poca frecuencia pero, en algunos casos, pueden progresar a anafilaxia grave (incluyendo shock).

Se puede observar desarrollo de anticuerpos a la proteína de ratón y/o hámster con reacciones de hipersensibilidad asociadas.

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII. Si aparecen tales inhibidores, esta condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla 2 indica la frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos y procedente de informes espontáneos. La tabla sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (COS y Nivel de término preferido)..

Las frecuencias se han clasificado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raros ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3 Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia ^a
Infecciones e infestaciones	Gripe	Poco frecuentes
	Laringitis	Poco frecuentes
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Frecuentes
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad ^c	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Mareos	Poco frecuentes
	Problemas de memoria	Poco frecuentes
	Síncope	Poco frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes

Cynthia Testolin

Farmacéutica

M.N. 13.481

Directora Técnica

Baxter Argentina S.A.

Página 8 de 11

Tabla 3 Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia ^a
	Migraña	Poco frecuentes
	Disgeusia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Inflamación ocular	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hematoma	Poco frecuentes
	Sofocos	Poco frecuentes
	Palidez	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Poco frecuentes
	Dolor en el abdomen superior	Poco frecuentes
	Nauseas	Poco frecuentes
	Vómitos	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Sarpullido	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuentes
	Edema periférico	Poco frecuentes
	Dolor torácico	Poco frecuentes
	Malestar torácico	Poco frecuentes
	Escalofríos	Poco frecuentes
	Sensación anormal	Poco frecuentes
	Hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo	Poco frecuentes
	Fatiga	Frecuencia no conocida
	Reacción en la zona de inyección	Frecuencia no conocida
Malestar general	Frecuencia no conocida	
Exploraciones complementarias	Recuento elevado de monocitos	Poco frecuentes
	Nivel reducido de factor de coagulación VIII ^p	Poco frecuentes
	Descenso del hematocrito	Poco frecuentes
	Test de laboratorio anormal	Poco frecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicaciones tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Hemorragia tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Reacción en el lugar del procedimiento	Poco frecuentes

- a) Calculado según un número total único de pacientes que recibieron ADVATE (418)
- b) El descenso inesperado de los niveles de factor VIII de coagulación se produjo en un paciente durante la perfusión continua de ADVATE después de cirugía (días 10-14 de postoperatorio). Se mantuvo la hemostasis durante todo este periodo y tanto los niveles de factor VIII de plasma como los niveles de aclaramiento volvieron a los niveles adecuados el día 15 de postoperatorio. Los ensayos de inhibidores del factor VIII realizados tras la finalización de la perfusión continua y la terminación del estudio fueron negativos.
- c) RAM explicadas en la sección c.

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Desarrollo de inhibidor

Se ha notificado un desarrollo de inhibidor en pacientes con tratamientos previos y en pacientes no tratados previamente. Para información detallada ver secciones 5.1 (Propiedades farmacológicas) y 4.4 (Advertencias y precauciones especiales de empleo).

RAM específicas para residuos del proceso de fabricación

De los 229 pacientes en tratamiento en los que se evaluaron los anticuerpos antiproteínas de células de ovario de hámster chino (CHO), 3 mostraron una tendencia ascendente estadísticamente significativa en los títulos, 4 mostraron picos sostenidos o picos momentáneos y un paciente mostró ambos, pero no tuvo ningún otro síntoma clínico. De los 229 pacientes tratados a los que se realizó una evaluación de los anticuerpos anti-IgG

W

Cynthia Pestoni
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Página 9 de 11
Cynthia Pestoni
Baxter Argentina S.A.
Apoderada

8177



murina, 10 mostraron una tendencia ascendente, dos mostraron un pico sostenido o pico momentáneo y un paciente mostró ambos. Cuatro de estos pacientes sufrieron episodios aislados de urticaria, prurito sarpullido y recuentos ligeramente elevados de eosinófilos entre exposiciones repetidas al medicamento del estudio.

Hipersensibilidad

Reacciones de tipo alérgico incluyen anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

d. Población pediátrica

En los estudios clínicos no se han notado diferencias específicas por edad en RAM excepto el desarrollo de inhibidores en pacientes pediátricos no tratados previamente (PUP) y complicaciones relacionadas con catéter.

Sobredosis

No se han notificado síntomas de sobredosis con factor VIII de coagulación recombinante.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología :

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

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

Condiciones de conservación de ADVATE

- Conservar entre **+2°C y + 8°C** (en heladera).
- No congelar.
- Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
- Durante la vida útil el producto puede ser mantenido a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un período único de no más de 6 meses. El inicio de la conservación a temperatura ambiente debe quedar registrado en la caja del producto. El producto no puede ser devuelto a la conservación bajo refrigeración.

No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta y en el estuche.

Conservación de la solución reconstituida:

- Se ha demostrado una estabilidad física y química en uso durante 3 horas a 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución.
- Este producto es para ser utilizado en una única aplicación en la dosis prescrita.
- La solución reconstituida restante, debe ser descartada. No refrigerar el producto después de la preparación.
- La solución no utilizada se debe eliminar apropiadamente.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ADVATE debe administrarse intravenosamente después de la reconstitución del producto liofilizado con los 2 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables suministrados. Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

- Para la reconstitución utilizar sólo el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo de reconstitución incluido en el envase. Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.
- No refrigerar la preparación después de la reconstitución
- Utilizar dentro de las 3 horas después de la reconstitución.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normas locales.
- No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro.

Presentaciones

Cada envase de ADVATE contiene:

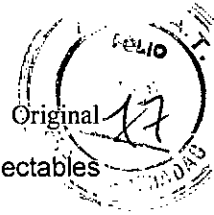
- 1 frasco- ampolla de una dosis con tapón de caucho conteniendo ADVATE (frasco- ampolla con polvo liofilizado), en presentaciones de: 250 UI, 500 UI, 1000 UI y 1500 UI.

Handwritten signature

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
apodada

8177



- 1 frasco ampolla de vidrio de una dosis con tapón de caucho conteniendo agua para inyectables (frasco ampolla de solvente).
- 1 dispositivo de BAXJECT II para reconstitución de la solución.
- 1 mini-equipo de infusión.
- 1 jeringa para administración estéril y desechable de 10 ml.
- 2 toallitas de alcohol.
- 2 torundas de algodón

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:53.464

Dirección Técnica: Cynthia Testolin, Farmacéutica.

Elaborador

Baxter AG, Industriestrasse 67, A-1220 Viena, Austria.

Baxter BioScience Manufacturing S.A.R.L., Route de Pierre-à- Bot 111, CH-2000 Neuchâtel, Suiza.

Baxter S.A., Boulevard René Branquart 80, B-7860 Lessines, Bélgica.

Representante y distribuidor en Argentina

Baxter Argentina S.A. Av. Olivos 4140, (B1667 AUT), Tortuguitas, Pcia. de Buenos Aires.

Fecha de última revisión: / /

ccds20120130514

CR

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Farmacéutica