



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-1110-35-17-3

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-35-17-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto ZEMAIRA / INHIBIDOR DE LA ALFA₁ - PROTEINASA HUMANA, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por la Disposición ANMAT N° 7075/11.

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

Que, asimismo, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biológico deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante

el INAME; 3) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

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

Que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcriptos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

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

Que la Dirección Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma CSL BEHRING S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ZEMAIRA y nombre genérico INHIBIDOR DE LA ALFA₁ - PROTEINASA HUMANA, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2 BIOL será importada a la República Argentina por CSL BERHING S.A.

ARTÍCULO 2°.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos correspondientes para la especialidad medicinal autorizada por el artículo 1°.

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

ARTICULO 4°.- Acéptase el texto de rótulos que consta en el Anexo IF-2020-05170651-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2020-05170749-APN-

DECBR#ANMAT.

ARTICULO 6º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 7º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente.

ARTICULO 8º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización efectiva citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 9º.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTICULO 10.- Hágase saber al titular que deberá presentar cada seis meses los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTICULO 11.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTICULO 12.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTICULO 13.- Hágase saber al titular que deberá proporcionar a todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento una guía que contenga la información importante sobre cómo utilizar el medicamento así como del material informativo que puedan ofrecer a los pacientes.

ARTICULO 14.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

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

ARTÍCULO 16.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Por la Mesa de Entradas, notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente Disposición, del Certificado y de los rótulos y prospectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-35-17-3

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.07.20 15:35:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.20 15:35:40 -03:00



PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASÉS

Zemaira®
Inhibidor de la alfa₁-proteínasa humana
Polvo y solvente para solución para inyectables

Industria Norteamericana
Venta bajo receta archivada

Composición:

Principio Activo:
Inhibidor de la alfa₁-proteínasa humana
Excipientes:
Cloruro de sodio, sodio dihidrógeno fosfato monohidrato, Manitol, HCL o NaOH.

Contenido del envase:

1 vial con polvo: 1000 mg de Inhibidor de la alfa₁-proteínasa humana (50mg/ml después de la reconstitución)
1 vial con 20 ml de agua estéril para inyectables
1 dispositivo de transferencia del filtro ventilado.

Posología y formas de administración: véase Prospecto Información para Profesionales.

Vía de administración: Intravenosa

No usar luego de la fecha de vencimiento indicada en el rótulo del vial y en el envase.
No almacenar por encima de los 25°C.
No congelar.

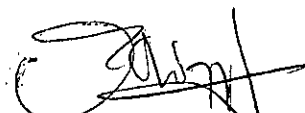
Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Elaborado por:
CSL Behring LLC
Kankakee, EE.UU

Importado por:
CSL Behring S.A.
Fray Justo Sarmiento 2350, (B1636AKJ), Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Silvina Lazzari, Farmacéutica.


MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A

Revisión Octubre 2015

1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO ZEMAIRA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.23 14:27:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.23 14:27:27 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Zemaira®
Inhibidor de la alfa₁-proteínasa humana
CSL Behring

Polvo y solvente para solución para inyectables.

Industria Norteamericana
Venta bajo receta archivada

Composición cualicuantitativa

Cada frasco ampolla de Zemaira contiene:

Principio activo: Inhibidor de Alfa₁ Proteínasa---- 1000 mg

Excipientes: Cloruro de Sodio, Sodio dihidrogeno fosfato monohidrato, Manitol, HCL o NaOH (para ajustar el pH)

Cada frasco ampolla de solvente contiene: Agua para inyectables 20ml.

Una vez reconstituido, la solución para la administración cumple con la siguiente composición:

Inhibidor de Alfa₁ Proteínasa: 50mg/ml

Sodio ---- 81 mM
Cloruro ---- 38 mM
Fosfato ---- 17 mM
Manitol ---- 144 mM

Características del producto:

Principio activo:

Zemaira es un concentrado estable, liofilizado, nanofiltrado y altamente purificado del inhibidor de la alfa₁-proteínasa (IP-A₁).

Es un polvo blanco a blanquecino.

Un vial contiene aproximadamente 1000 mg de IP-A₁ , producido a partir de donantes humanos de plasma, según lo determinado por su capacidad de neutralizar a la elastasa de los neutrófilos (EN) humanos.

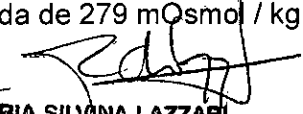
La actividad específica de Zemaira es $\geq 0,7$ mg de IP-A₁ funcional por miligramo de proteínas totales. La pureza es de ≥ 90 % de IP-A₁.

El contenido total de proteínas es de aproximadamente 1100 mg por vial.

Solvente: Agua para inyectables. Es una solución transparente e incolora.

La solución reconstituida tiene una osmolaridad aproximada de 279 mOsmol / kg y un pH de 7,0.

Revisión Octubre 2015


MARIA SILVANA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A

Page 1 of 14



Zemaira no contiene conservantes.

Acción Terapéutica

Antihemorrágico

Código ATC: B02BD02

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos: Inhibidor de la proteinasa

Indicaciones

Zemaira está indicado para el tratamiento de mantenimiento en adultos con deficiencia severa del IP-A₁ (por ej., genotipos PiZZ, PiZ(nulo), Pi(nulo, nulo), PiSZ) y evidencia clínica de enfisema. Zemaira enlentece la destrucción subyacente del tejido pulmonar que causa el enfisema.

Los pacientes deben estar recibiendo un tratamiento óptimo farmacológico y no farmacológico y mostrar evidencias de enfermedad pulmonar progresiva (por ej., menor volumen espiratorio forzado por segundo (VEF₁) previsto, menor capacidad de difusión, alteración de la capacidad para caminar o aumento de la cantidad de exacerbaciones), según lo evaluado por un médico experimentado en el tratamiento de la deficiencia del IP-A₁.

Zemaira no está indicado como tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar en quienes no se estableció una deficiencia severa del IP-A₁.

Características farmacológicas –Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

El inhibidor de la alfa₁ proteinasa humana es un constituyente normal de la sangre humana. Pertenece a la familia de los inhibidores de la serina proteasa.

Mecanismo de Acción

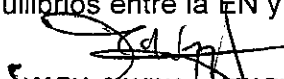
El IP-A₁ es una glucoproteína de polipéptido único de 52 kDa producida por los hepatocitos y por los fagocitos mononucleares y se cree que es la principal antiproteasa de la vía aérea inferior, donde inhibe a la elastasa de los neutrófilos (EN). El tejido pulmonar puede ser degradado por las proteasas de los neutrófilos que fueron activadas por una infección o inflamación. Los individuos normales sanos producen suficiente IP-A₁ para controlar la EN producida por los neutrófilos activados y, por lo tanto, pueden evitar la inapropiada proteólisis del tejido pulmonar causada por la EN. A su vez, las condiciones que incrementan la acumulación y activación de los neutrófilos en el pulmón, como las infecciones respiratorias y el tabaquismo, incrementarán los niveles de EN.

Los individuos con deficiencia del IP-A₁ endógeno son incapaces de mantener una defensa apropiada de antiproteasas y sufren una proteólisis más rápida de las paredes alveolares que comienza antes del desarrollo de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica clínicamente manifiesta en la tercera o cuarta década. Con el transcurso del tiempo, la pérdida progresiva del tejido pulmonar ocasiona una disminución de la función pulmonar caracterizada por disnea y sus secuelas.

Efectos farmacodinámicos

Una estrategia terapéutica para los pacientes con deficiencia del IP-A₁ es aumentar los niveles del IP-A₁ por infusión intravenosa y corregir los desequilibrios entre la EN y los inhibidores de la

Revisión Octubre 2015


MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A

Page 2 of 14

proteasa. La administración de Zemaira aumenta y mantiene los niveles séricos antigénicos y funcionales, así como los niveles del IP-A₁ en el líquido del epitelio de revestimiento (LER) pulmonar en la zona pulmonar inferior, lo que ocasiona un entretimiento de la progresión del enfisema.

La eficacia del tratamiento para aumentar dichos niveles y afectar la progresión del enfisema se demostró por densitometría por TC en estudios clínicos aleatorizados y controlados.

Estudios RAPID

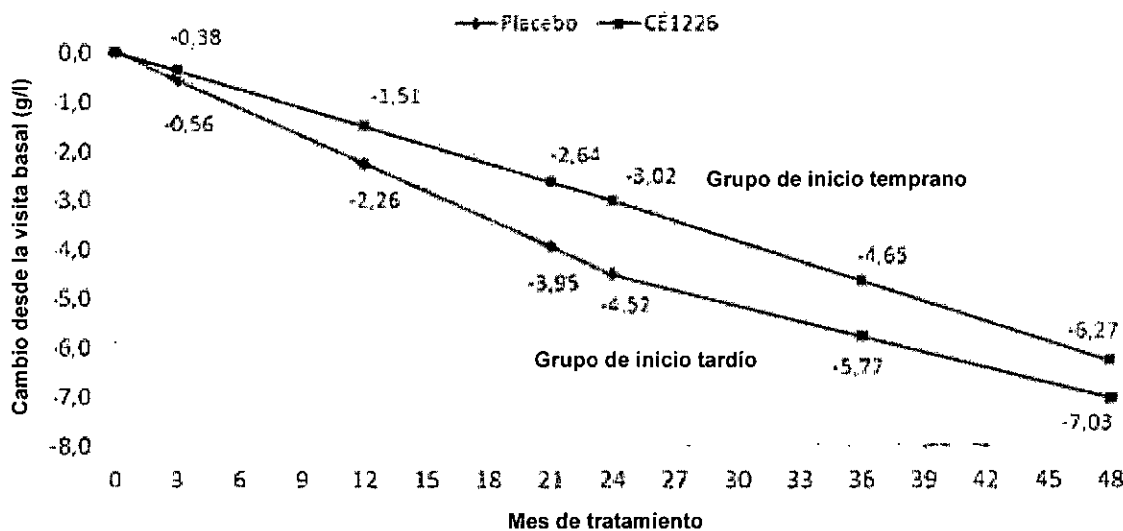
La seguridad y eficacia de Zemaira se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico (RAPID), seguido por un estudio de extensión abierto de 2 años (extensión del estudio RAPID).

En total, 180 sujetos con deficiencia del IP-A₁, caracterizada por un nivel sérico de IP-A₁ < 11 µM (es decir, < 50 mg / dl determinado por nefelometría) y una evidencia clínica de enfisema, se aleatorizaron para recibir una dosis intravenosa semanal de 60 mg / kg de pc de Zemaira (93 sujetos) o bien de placebo (87 sujetos) durante un máximo de 24 meses.

Ciento cuarenta sujetos (76 sujetos tratados con Zemaira y 64 sujetos tratados con placebo en el estudio RAPID) continuaron en la extensión del estudio RAPID y recibieron tratamiento con una dosis intravenosa semanal de 60 mg / kg de pc de Zemaira durante un máximo de 24 meses.

Los datos clínicos de ambos estudios se basan en tomografías computarizadas (TC) que estudian el efecto de Zemaira sobre la progresión del enfisema y la disminución de la densidad pulmonar. Los sujetos tratados con Zemaira demostraron un patrón concordante de disminución de la densidad pulmonar más lenta que en quienes recibieron placebo (ver la Figura 1). La tasa anual de disminución de la densidad pulmonar, medida por TC en la capacidad pulmonar total durante 2 años, fue menor con Zemaira (-1,45 g / l) en comparación con el placebo (-2,19 g / l), lo que refleja una reducción del 34 % (p = 0,017, unilateral). Las mediciones por TC de mayores densidades pulmonares se correlacionaron con un mayor volumen espiratorio forzado en 1 segundo (0,31, p < 0,001), mayor capacidad de difusión del monóxido de carbono (0,46, p < 0,001), mayor capacidad de ejercicio (0,26, p = 0,002) y menor puntaje de actividad según el Cuestionario Respiratorio de St. George (-0,26, p = 0,002) durante todo el estudio.

Figura 1: Cambios en la densidad pulmonar desde la visita basal en el estudio RAPID



El análisis final de la extensión del estudio RAPID demostró:

[Signature]
LIARITA SILVINA LAZZARI
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 CSL BEHRING S.A.

- que la menor velocidad de disminución de la densidad pulmonar se mantuvo en los sujetos tratados en forma continua con Zemaira durante 4 años;
- que en la extensión del estudio RAPID se logró una menor velocidad de disminución de la densidad pulmonar de manera temporal con la administración de Zemaira en sujetos tratados previamente con placebo en el estudio RAPID.
- que la pérdida de tejido pulmonar durante la exposición a la administración de placebo durante 2 años fue irreversible.

En el estudio RAPID, Zemaira demostró un perfil similar de seguridad y tolerabilidad en comparación con el placebo. Zemaira, administrado en dosis únicas de 120 mg / kg de pc a 75 pacientes, presentó un perfil de seguridad y tolerabilidad similar al del placebo. No se estudió la dosificación semanal y regular con 120 mg / kg de pc.

Propiedades Farmacocinéticas

Se realizaron 4 estudios clínicos con Zemaira en 89 sujetos (59 hombres y 30 mujeres) para evaluar el efecto de Zemaira sobre los niveles séricos del IP-A₁. La edad de los sujetos varió entre 29 y 68 años (mediana de la edad de 49 años). En la selección, los niveles séricos del IP-A₁ estuvieron entre 3,2 y 10,1 μM (promedio de 5,6 μM).

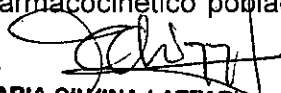
Se realizó un estudio farmacocinético doble ciego, aleatorizado, con controlador activo y cruzado en 13 hombres y 5 mujeres con deficiencia del IP-A₁, con edades que variaron entre los 36 y 66 años. Nueve sujetos recibieron una dosis única de 60 mg / kg de pc de Zemaira seguida por un producto comparador y 9 sujetos recibieron un producto comparador seguido por una dosis única de 60 mg / kg de pc de Zemaira, con un período de reposo farmacológico de 35 días entre las dosis. En total, se obtuvieron 13 muestras de suero luego de la infusión en diversos puntos temporales hasta el Día 21. La Tabla 1 muestra los resultados promedio de los parámetros farmacocinéticos de Zemaira.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos del IP-A₁ luego de una dosis única de 60 mg / kg pc de Zemaira

Parámetro farmacocinético	Promedio (desvío estándar)*
Área bajo la curva (ABC _{0-∞})	144 (±27) μM x día
Concentración máxima (C _{max})	44,1 (±10.8) μM
Semivida terminal (t _{1/2β})	5,1 (±2.4) días
Depuración total	603 (±129) ml/día
Volumen de distribución en estado de equilibrio	3,8 (±1,3) l

* n=18 sujetos.

Con los datos de 90 sujetos del estudio RAPID tratados con Zemaira, se realizó un análisis farmacocinético poblacional. El cálculo poblacional de la hemivida promedio fue de 6,8 días. La concentración en estado de equilibrio promedio prevista del modelo fue de 21,8 μM luego de una dosis de 60 mg / kg de pc / semana. El análisis farmacocinético poblacional no indicó efectos


MARIA SILVINA LAZZARI
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 CSL BEHRING S.A



significativos de la edad, el sexo, el peso o las concentraciones antigénicas séricas basales del IP-A1 sobre la depuración de Zemaira.

Relación farmacocinética / farmacodinámica

En un estudio clínico doble ciego y controlado para evaluar la seguridad y la eficacia bioquímica de Zemaira, 44 sujetos se aleatorizaron para recibir una dosis intravenosa de 60 mg / kg de pc de Zemaira una vez por semana durante 24 semanas. Los niveles séricos mínimos promedio del IP-A1 en estado de equilibrio (Semanas 7-11) se mantuvieron por encima de 11 μ M. El promedio del nivel sérico mínimo del IP-A1 en estado de equilibrio de los sujetos tratados con Zemaira fue de 17,7 μ M (desvío estándar: 2,5).

En un subgrupo de sujetos enrolados en este estudio (10 sujetos tratados con Zemaira), se realizaron lavados broncoalveolares. Las mediciones del IP-A1 en el LER mostraron un incremento concordante luego del tratamiento. Los niveles del IP-A1 antigénico y los complejos IP-A1 : EN en el LER se incrementaron desde la visita basal. La elastasa libre fue inmensurablemente baja en todas las muestras.

Luego de finalizar el estudio RAPID, se realizó un análisis de la mediana de los niveles del IP-A1 y de la disminución de la densidad pulmonar alcanzada. Este análisis reveló una relación lineal entre los niveles séricos mínimos del IP-A1 y la disminución anual de la densidad pulmonar medida por TC ajustada por el volumen en los sujetos que recibieron una dosis intravenosa de 60 mg / kg de pc de Zemaira.

Datos preclínicos

La seguridad de Zemaira se evaluó en diversos estudios preclínicos. La información preclínica no reveló riesgos especiales para los seres humanos con base en los estudios de seguridad farmacológica y de toxicidad a corto plazo. No se observó toxicidad con la dosis terapéutica recomendada de 60 mg / kg de pc.

Como el IP-A₁ humano es una proteína y un constituyente fisiológico de la sangre humana, no se espera que presente efectos carcinogénicos, genotóxicos ni teratogénicos.

En general, los estudios de toxicidad con dosis repetidas con una duración mayor de 5 días o de seguridad a largo plazo, no pueden investigarse en animales debido a la formación de anticuerpos contra las proteínas humanas heterólogas.

La tolerancia local de Zemaira se evaluó en conejos luego de la administración intravenosa, perivenosa e intraarterial. No se observaron reacciones adversas locales relacionadas con el tratamiento.

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico experimentado en el uso del IP-A₁ o en el tratamiento de la deficiencia del IP-A₁.

Las infusiones posteriores pueden ser administradas por un cuidador o por el paciente (*ver Advertencias y precauciones de uso*).

Posología

La dosis recomendada de Zemaira es de 60 mg / kg de peso corporal (pc) administrada una vez por semana.

Para lograr la concentración sérica deseada del IP-A₁ y la respuesta clínica, la posología puede ajustarse con el transcurso del tiempo.

No se realizaron estudios de determinación de dosis con Zemaira ni con productos IP-A₁ que tuviesen criterios de valoración de eficacia.


MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A



Población pediátrica

No se estableció la seguridad y eficacia de Zemaira en la población pediátrica (menor de 18 años).

Población geriátrica

La seguridad y la eficacia de Zemaira en pacientes ancianos (65 años de edad o mayores) son limitadas. Ningún estudio clínico determinó si los pacientes ancianos responden de manera diferente de la de los sujetos más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se realizaron estudios especiales. En estos pacientes no pueden recomendarse regímenes posológicos alternativos.

Forma de administración

Zemaira solo debe administrarse por vía intravenosa por infusión luego de la reconstitución.

La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente. Debe ser transparente, incolora a ligeramente amarilla y sin partículas visibles.

El polvo debe reconstituirse con agua para inyectables (ver las instrucciones a continuación) y filtrarse durante la administración mediante un equipo de administración intravenosa que contenga un filtro de infusión adecuado (tamaño recomendado de los poros: 5 micrómetros; no se suministra).

La preparación debe administrarse a temperatura ambiente dentro de las 3 horas de su reconstitución, ya que Zemaira no contiene conservantes antimicrobianos. Si no se usa inmediatamente después de la reconstitución, el producto debe protegerse de la luz. Deben mantenerse condiciones asépticas durante la administración.

Debe administrarse a una velocidad de infusión aproximada de 0,08 ml / kg de pc / min usando una vía de infusión exclusiva por separado. Esta velocidad de infusión puede ajustarse según la tolerabilidad del paciente. La dosis recomendada de 60 mg / kg de pc llevará aproximadamente 15 minutos de infusión.

También se mantendrán condiciones asépticas durante el retiro.

Un vial de Zemaira es para uso único exclusivo. Toda solución sin uso debe descartarse de manera apropiada.

No utilizar si se congeló el producto.

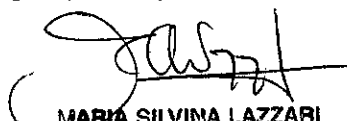
Para información más detallada sobre la administración de la solución reconstituida, siga las instrucciones a continuación.

Precauciones de eliminación y otros tipos de manipulación

El producto debe reconstituirse, administrarse y manipularse con precaución usando una técnica aséptica para mantener la esterilidad del producto.

Reconstitución mediante el uso del dispositivo de transferencia y del vial de solvente:

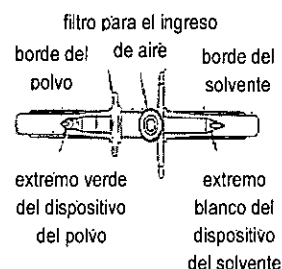
El polvo debe reconstituirse con 20 ml de solvente (agua para inyectables). La reconstitución completa debe lograrse dentro de los 5 minutos.


MARÍA SILVANA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A

Por favor, siga las instrucciones a continuación:

Notas sobre el uso del dispositivo de transferencia:

- El dispositivo de transferencia provisto en el envase de Zemaira tiene un extremo blanco (para el solvente) con un orificio doble y un extremo verde (para el polvo) con un orificio único.
- El uso incorrecto del dispositivo de transferencia ocasionará una pérdida del vacío e impedirá la transferencia del solvente, por lo que se prolongará o evitará la reconstitución de Zemaira.
- El dispositivo de transferencia es estéril. **Una vez retiradas las cubiertas protectoras (pasos 3 y 4), no tocar los extremos expuestos de los picos.**

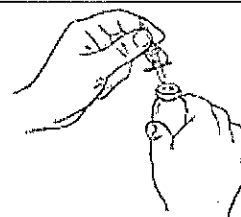


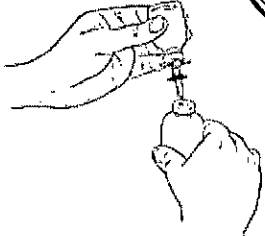

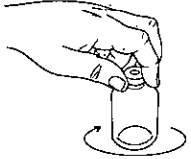
1. Asegurarse de que el vial del polvo (tapa verde) y el vial del solvente (tapa azul) estén a temperatura ambiente (hasta 25°C).

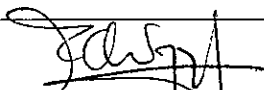
Esto puede realizarse dejando los viales a temperatura ambiente durante alrededor de una hora o bien manteniéndolos entre sus manos durante algunos minutos.

2. Retirar la tapa plástica rebatible de cada vial que se utilizará. Limpiar cada uno de los tapones de goma con una solución antiséptica y dejarlos secarse.

3. Retirar la cubierta protectora del extremo blanco del dispositivo de transferencia. Colocar el vial de solvente sobre una superficie plana e insertar el extremo blanco del dispositivo de transferencia en el centro del tapón del vial de solvente en posición vertical (*tapa azul*).



<p>4. Colocar el vial del polvo (tapa verde) sobre una superficie plana. Retirar la cubierta protectora del extremo verde del dispositivo de transferencia. Invertir el vial del solvente junto con el dispositivo de transferencia y, suavemente, insertar el extremo verde del dispositivo de transferencia en el centro del tapón de goma del vial del polvo en posición vertical (extremo verde). El borde del dispositivo de transferencia debe apoyarse sobre la superficie del tapón para que el solvente fluya dentro del vial del polvo.</p>	
<p>5. Deje fluir el solvente dentro del vial del polvo. Esto ocurre automáticamente debido al vacío del vial del polvo. Si no se ejerce vacío dentro del vial, el solvente no fluirá dentro del vial del polvo. En ese caso, no use el producto.</p>	
<p>6. Durante la transferencia del solvente, mojar el polvo completamente inclinando suavemente el vial del polvo. No permita que el ingreso de aire del filtro se encuentre hacia abajo. Debe tomarse la precaución de no perder el vacío, ya que eso prolongará o impedirá la reconstitución.</p>	
<p>7. Cuando finalice la transferencia del solvente, retire el dispositivo de transferencia del vial del polvo y descarte el vial del solvente y el dispositivo de transferencia.</p>	
<p>8. Gire suavemente el vial del polvo hasta que el polvo se disuelva completamente. No agitar para evitar la formación de espuma.</p>	
<p>9. Inspeccione visualmente la solución reconstituida. La solución debe ser transparente, incolora a ligeramente amarilla y sin partículas visibles. No use soluciones decoloradas, turbias o que tengan partículas.</p>	
<p>10. Como necesitará más de 1 vial de polvo para lograr la dosis requerida, repita las instrucciones 1 a 9 previas usando otro envase que contenga un dispositivo de transferencia. No reutilizar el dispositivo de transferencia.</p>	
<p>11. Usar técnicas asépticas para transferir las soluciones reconstituidas desde los viales adentro del envase de administración (por ej., bolsa intravenosa o frasco de vidrio vacío;</p>	


MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A



no provisto) a través de un equipo de transferencia de vías intravenosas disponible comercialmente (no provisto).

Administración:

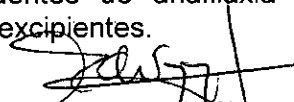
La solución reconstituida debe filtrarse durante la administración mediante el uso de un filtro de infusión adecuado (tamaño recomendado de los poros: 5 µm; no provisto) y administrarse mediante un equipo de administración IV (no provisto).

- | |
|--|
| 1. Encaje el equipo de administración en el envase de administración.
Asegúrese de que la pinza de rueda del equipo de administración esté cerrada. |
| 2. Eleve el envase de administración (si es una bolsa I.V., cuélguela en un portasueros IV). |
| 3. Purgue la cámara apretando la cámara de goteo hasta que la cámara esté a medio llenar con Zemaira. |
| 4. Abra lentamente la pinza de rueda del equipo de administración y deje que Zemaira fluya hasta que alcance el extremo de la vía sin burbujas de aire. |
| 5. Cierre la pinza de rueda. |
| 6. Añada un filtro (tamaño recomendado de los poros: 5 micrómetros) en el extremo del equipo de administración (no provisto).
Abra nuevamente la pinza de rueda y deje que Zemaira fluya hasta saturar el filtro. |
| 7. Conecte el otro extremo del filtro al equipo de inyección (por ej., aguja de infusión con aletas o catéter de infusión). |
| 8. Inyecte o realice la infusión de la solución reconstituida dentro de la vena siguiendo las instrucciones proporcionadas por su médico. La infusión de la solución debe realizarse a una velocidad de alrededor de 0,08 ml / kg de pc / min, según lo determinado por su respuesta y su comodidad. La infusión de la dosis recomendada de 60 mg / kg de pc tardará aproximadamente 15 minutos. |
| 9. Si nota que la infusión se detiene o enlentece, es posible que deba cambiar el filtro por estar tapado. Repetir entonces los pasos 6-8. |

Luego de la administración, toda solución sin uso y todos los equipos de administración deben descartarse de manera apropiada según los requisitos locales.

Contraindicaciones

Zemaira está contraindicado en pacientes con antecedentes de anafilaxia o reacciones sistémicas severas al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.


MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A



Debido al riesgo de hipersensibilidad severa, Zemaira está contraindicado en pacientes con deficiencia de inmunoglobulina A (IgA) que tengan anticuerpos contra la IgA.

Precauciones y Advertencias

Debe cumplirse la velocidad de infusión recomendada. Durante las primeras infusiones debe controlarse estrechamente el estado clínico del paciente, incluidos los signos vitales, durante todo el período de infusión. Si ocurre alguna reacción que pudiera estar relacionada con la administración de Zemaira, debe disminuirse la velocidad de infusión o interrumpirse la administración, según lo requiera el estado clínico del paciente. Si los síntomas remiten inmediatamente después de la interrupción, puede reanudarse la infusión a una velocidad menor que sea cómoda para el paciente.

Hipersensibilidad/ Anafilaxia

Deben tomarse precauciones al administrar Zemaira a pacientes con hipersensibilidad conocida a productos que contengan un IP-A1.

Zemaira puede contener cantidades insignificantes de IgA. Los pacientes con deficiencia de IgA selectiva o severa pueden desarrollar anticuerpos contra la IgA y, por lo tanto, tienen un mayor riesgo de desarrollar hipersensibilidad potencialmente severa y reacciones anafilácticas.

Las sospechas de reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico pueden requerir la interrupción permanente e inmediata de la infusión, dependiendo del tipo y severidad de la reacción. En caso de insuficiencia cardiocirculatoria, debe administrarse tratamiento médico de emergencia.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir las infecciones causadas por el uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donantes, la determinación de marcadores específicos de infección de donaciones individuales y de mezclas de plasma y la inclusión de pasos de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano, no puede descartarse por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus desconocidos o de reciente aparición y a otros microorganismos patógenos.

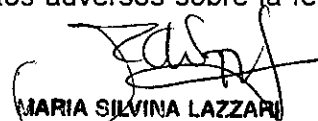
Las medidas tomadas se consideran eficaces para los virus recubiertos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y para los virus no recubiertos de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se recomienda especialmente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Zemaira a un paciente con el fin de conservar un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se realizaron estudios de fertilidad animal con Zemaira y no se estableció su efecto sobre la fertilidad humana en estudios clínicos controlados. Como el inhibidor de la alfa₁-proteínasa es una proteína humana endógena, no se esperan efectos adversos sobre la fertilidad cuando se administran las dosis recomendadas.


MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A

Embarazo

No se realizaron estudios de reproducción animal con Zemaira y no se estableció su seguridad para el uso durante el embarazo en seres humanos en estudios clínicos controlados. Como el inhibidor de la alfa₁-proteínasa es una proteína humana endógena, se considerará improbable que Zemaira ocasione daños fetales cuando se administran las dosis recomendadas. Sin embargo, Zemaira debe administrarse con precaución en las embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si Zemaira o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se estudió la excreción en la leche del inhibidor de la alfa₁-proteínasa en animales. La decisión sobre continuar o interrumpir definitivamente la lactancia o continuar o interrumpir definitivamente el tratamiento con Zemaira debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con el inhibidor de la alfa₁-proteínasa para la mujer.

Incompatibilidades

Este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes ni solventes excepto los que se mencionan en la sección- *Precauciones de eliminación y otros tipos de manipulación*- y debe administrarse mediante una vía de infusión por separado.

La solución reconstituida no debe mezclarse con otros productos medicinales.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

Zemaira puede tener influencias menores sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Luego de la administración de Zemaira, pueden ocurrir reacciones adversas como mareos.

Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción

No se realizaron estudios de interacción.

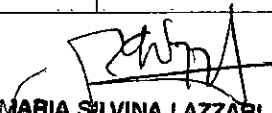
Reacciones adversas

Lista tabulada de reacciones adversas

De acuerdo con la clasificación de sistemas orgánicos (CSO y nivel de término preferido (TP)) del MedDRA, en la tabla a continuación se presentan las reacciones adversas (RA) recopiladas en seis estudios clínicos en 221 pacientes y la experiencia poscomercialización. La frecuencia por paciente (basada en un exposición durante seis meses durante los estudios clínicos) se evaluó de acuerdo a la siguiente convención: frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10000$). La frecuencia de RA ocurridas exclusivamente durante la poscomercialización se considera "desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles)".

Frecuencia de las reacciones adversas (RA) en los estudios clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización con Zemaira

Clase de sistema orgánico (CSO)	Frecuencia de RA			
	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Muy rara ($< 1/10000$)	Desconocida


MARIA SILVINA LAZZARI
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 CSL BEHRING S.A

Clase de sistema orgánico (CSO)	Frecuencia de RA			
Trastornos del sistema hemático y linfático				Dolor de ganglios linfáticos
Trastornos del sistema inmune		Reacciones de hipersensibilidad (incluidas taquicardia, hipotensión, confusión, síncope, disminución del consumo de oxígeno y edema faríngeo)	Reacciones anafilácticas	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Parestesias	Hipoestesia	
Trastornos oculares				Hinchazón ocular
Trastornos vasculares		Sofocos		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas			Hinchazón de labios
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria, erupción (incluye exfoliativas y generalizadas)	Hiperhidrosis, prurito	Hinchazón facial
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Astenia, reacciones en el sitio de infusión (incluido hematoma en el sitio de infusión)	Dolor torácico, escalofríos, pirexia	

Población pediátrica

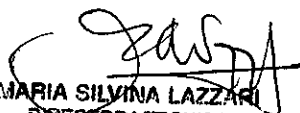
No se estableció la seguridad y eficacia en la población pediátrica. No se dispone de información.

Población geriátrica

En los estudios clínicos, no se estableció la seguridad y eficacia de Zemaira en pacientes ancianos (65 años de edad o mayores).

Informes de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar las sospechas de reacciones adversas luego de la autorización del producto medicinal. Esto permite el control continuo del equilibrio de beneficios y riesgos del producto medicinal. Se solicita a los médicos informar cualquier sospecha de reacción adversa.


 MARIA SILVINA LAZZARI
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 CSL BEHRING S.A



Se les pide a los profesionales de la salud que reporten cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Zemaira al Área de Farmacovigilancia de CSL Behring S.A al siguiente teléfono 011-5280-9596.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

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 al 0800-333-1234.

Sobredosis

Se desconocen las consecuencias de una sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 011-4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 011-4654-6648; 011-4658-7777.

Observaciones particulares

Condiciones de almacenamiento

No usar luego de la fecha de vencimiento indicada en el rótulo del vial y en el envase.

No almacenar por encima de los 25°C.

No congelar.

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

Estabilidad luego de la reconstitución:

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente luego de la reconstitución. Sin embargo, se demostró estabilidad química y física durante el uso durante 3 horas a temperatura ambiente (hasta 25°C). No congelar la solución reconstituida.

Naturaleza y contenido de los envases

1.000 mg de polvo en un vial de vidrio (tipo I), cerrado con un tapón de goma (de butilo) y con un sello de aluminio con tapa plástica rebatible.

20 ml de agua para inyectables en un vial de vidrio (tipo I), cerrado con un tapón de goma (de butilo) y con un sello de aluminio con tapa plástica rebatible.

Presentación:

Cada envase contiene:

Un vial de polvo de uso único

Un vial de solvente con 20 ml de agua estéril para inyectables

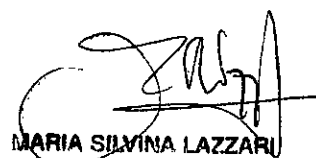
Un dispositivo de transferencia ventilado.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: ...

Elaborado por:

Revisión Octubre 2015


MARIA SILVANA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A

CSL Behring LLC
Kankakee, EE.UU.



Importado por:

CSL Behring S.A.

Fray Justo Sarmiento 2350, (B1636AKJ), Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Silvina Lázzari, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Octubre 2015.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. Lázzari".

MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A

Revisión Octubre 2015



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO ZEMAIRA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.23 14:27:18 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.23 14:27:40 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM N° 59.254

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59.254**

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

1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón social: CSL BEHRING S.A.

2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ZEMAIRA

Nombre genérico: INHIBIDOR DE LA ALFA₁ - PROTEINASA HUMANA

Concentración: 50 mg/ml

Forma farmacéutica: polvo y solvente para solución para infusión

Formula cuali-cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO (NOMBRE COMUN)	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
---	------------------	-------------------------

INHIBIDOR DE LA ALFA ₁ - PROTEINASA HUMANA	1000	mg/vial
--	------	---------

EXCIPIENTES	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
CLORURO DE SODIO	44	mg/vial
FOSFATO DE SODIO MONOHIDRATO MONOBASICO	47	mg/vial
MANITOL	525	mg/vial
AGUA PARA INYECTABLES	20	ml
HCL	c.s.p. ajustar pH	ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s farmacéutico/s Activo/s: BIOLÓGICO

Envase primario: Vial de vidrio tipo I cerrado con un tapón de goma de butilo y con un sello de aluminio con tapa plástica rebatible.

Presentaciones: Cada envase contiene: un vial de polvo de uso único de 1000 mg, un vial de solvente con 20 ml de agua estéril para inyectables y un dispositivo de transferencia ventilado.

Periodo de vida útil: 36 (TREINTA Y SEIS) MESES

Forma de conservación: No almacenar por encima de los 25°C, no congelar, el producto debe usarse inmediatamente luego de la reconstitución. Se ha demostrado estabilidad química y física durante el uso durante 3 horas a temperatura ambiente (hasta 25°C). No congelar la solución reconstituida.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: intravenosa

Indicación /es terapéuticas autorizadas: Zemaira está indicado para el tratamiento de mantenimiento en adultos con deficiencia severa del IP-A₁ (por ej., genotipos PiZZ, PiZ(nulo), Pi(nulo, nulo), PiSZ) y evidencia clínica de enfisema. Zemaira enlentece la destrucción subyacente del tejido pulmonar que causa el enfisema. Los pacientes deben estar recibiendo un tratamiento óptimo farmacológico y no farmacológico y mostrar evidencias de

enfermedad pulmonar progresiva (por ej., menor volumen espiratorio forzado por segundo (VEF₁) previsto, menor capacidad de difusión, alteración de la capacidad para caminar o aumento de la cantidad de exacerbaciones), según lo evaluado por un médico experimentado en el tratamiento de la deficiencia del IP-A₁. Zemaira no está indicado como tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar en quienes no se estableció una deficiencia severa del IP-A₁.

3.- DATOS DEL/DE LOS ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

CSL BEHRING LLC, Route 50 North 1201, N, Kinzie, Bradley, Estados Unidos. Elaboración de principio activo y del producto terminado.

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

CSL BEHRING S.A., Fray Justo Sarmiento 2350, Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

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

Expediente N: 1-47-1110-35-17-3