



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-5983-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 25 de Julio de 2022

Referencia: 1-47-2002-000369-22-2

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-000369-22-2 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos rótulo y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada HEMOFIL M / FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO (HUMANO), forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO, autorizada por Certificado N° 46.169.

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

Que 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 virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 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 TAKEDA ARGENTINA S.A. los nuevos rótulo y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada HEMOFIL M / FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO (HUMANO), forma

farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO, autorizada por Certificado N° 46.169 que constan como IF-2022-64843377-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-64843177-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.169 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rótulo y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000369-22-2

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.07.25 15:39:36 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Proyecto de rótulo primario – Producto liofilizado

HEMOFIL M®
Factor VIII Antihemofílico (Humano)
Inyectable liofilizado I.V.

250 UI / 500UI / 1000UI

Venta Bajo Receta

Industria Estadounidense

Contenido: 250 UI /500 UI / 1000 UI de polvo liofilizado para inyectable.

Almacenar a temperatura entre 2°C y 8°C o temperatura ambiente sin exceder los 30°C. No congelar.

Lote N°:

Vto.:

Proyecto de rótulo primario – Solvente

Agua estéril para Inyección 10 ml

Para reconstitución del producto acompañante.

No usar si no está clara. No se ha agregado agente antimicrobial u otra sustancia.

No usar para inyección intravascular sin hacerla isotónica con la adición de un soluto adecuado.

Envase para una dosis. No pirogénico.

Fabricado por: Siegfried Hameln GmbH, Langes Feld 13, D-31789, Hameln, Alemania.

Lote:

Vto.:

Proyecto de rótulo secundario

HEMOFIL M® **250 UI / 500 UI / 1000 UI**
Factor VIII Antihemofílico (Humano)
Anticuerpos monoclonales purificados por Método M, Nanofiltrado
Inyectable liofilizado I.V.

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada frasco ampolla de producto liofilizado contiene:

Principio activo:

Factor VIII Antihemofílico (Humano) (UI) 250 / 500 / 1000

Excipientes:

Albúmina (Humana) máx. (mg/ml) 12,5

Polietilenglicol (3350)(mg/UI FAH) 0,07

Histidina (mg/UI FAH) 0,39

Cada frasco ampolla de solvente contiene:

Agua estéril para inyectables (ml) 10

Contenido: 1 frasco ampolla con 250 UI / 500 UI / 1000 UI de producto liofilizado, 1 frasco ampolla con 10 ml de agua estéril para inyectable, 1 equipo descartable estéril para disolución e infusión o inyección (una aguja de doble punta, una aguja con filtro, una jeringa descartable de 10 ml, un equipo mariposa de 23 Ga para infusión intravenosa).

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Condiciones de conservación:

Hemofil M puede ser conservado a 2°-8°C o a temperatura ambiente, sin exceder los 30°C. No congelar.

En su forma reconstituida, 3 horas a temperatura ambiente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.169

Elaborado por:

Baxalta US Inc., 4501 Colorado Boulevard, Los Ángeles, CA 90039, EE.UU.

Baxalta US Inc., 1700 Rancho Conejo Boulevard, Thousand Oaks, CA 91320, EE.UU.

Acondicionado por:

Baxalta Belgium Manufacturing S.A., Boulevard René Branquart 80, B-7860, Lessines, Bélgica.

Importado y comercializado por: Takeda Argentina S.A., Av. del Libertador 7208, piso 14, C.A.B.A., Argentina.

Dirección Técnica: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo HEMOFIL M

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.28 11:24:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.28 11:24:26 -03:00

HEMOFIL M[®]
Factor VIII Antihemofílico (Humano)
Método M, Monoclonal Purificado, Nanofiltrado
Inyectable liofilizado I.V.

Venta Bajo Receta

Industria Estadounidense

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada frasco-ampolla de producto liofilizado contiene:

Principio activo:	250 UI	500 UI	1000 UI
Factor VIII Antihemofílico (Humano) (UI)	250	500	1000
Excipientes:			
Albúmina Humana máx. (mg/ml)	12,5	12,5	12,5
Polietilenglicol (3350) (mg/UI FAH)	0,07	0,07	0,07
Histidina (mg/UI FAH)	0,39	0,39	0,39

Cada frasco-ampolla de solvente contiene:

Agua estéril para inyectable (ml)	10	10	10
-----------------------------------	----	----	----

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: B02BD02, Factor VIII de la coagulación.

INDICACIONES

El uso de HEMOFIL M, factor VIII Antihemofílico (humano) está indicado en hemofilia A (hemofilia clásica) para la prevención y control de los episodios hemorrágicos.

HEMOFIL M no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

DESCRIPCION

HEMOFIL M, factor antihemofílico humano (FAH), Método M, purificado monoclonalmente es un preparado estéril, no pirogénico, liofilizado, de factor antihemofílico (Factor VIII, Factor VIII:C, FAH) en forma concentrada, con un rango de actividad específica de 2 a 22 Unidades Internacionales de FAH / mg de proteína total. HEMOFIL M (FAH) contiene un máximo de 12,5 mg/ml de albúmina y, por Unidad Internacional de FAH, contiene 0,07 mg de polietilenglicol (3350) y 0,39 mg de histidina como agentes estabilizantes, no más de 0,1 mg de glicina, 0,1 ng de proteína de ratón, 18 ng de solvente orgánico (tri-n-butilfosfato) y 50 ng de detergente (octoxinol 9). En ausencia de albúmina (humana) adicionada, la actividad específica es de aproximadamente 2.000 Unidades Internacionales de FAH / mg de proteína (*Ver Propiedades Farmacológicas*).

HEMOFIL M se prepara mediante el método M a partir de plasma humano mezclado mediante cromatografía de inmunoafinidad empleando un anticuerpo monoclonal murino contra el factor VIII:C, seguido de un paso de cromatografía de intercambio iónico para lograr una mayor purificación. El material inicial puede ser suministrado por otros fabricantes con licencia en Estados Unidos. La preparación de HEMOFIL M incluye además un paso de inactivación viral por un solvente orgánico [tri(n-butil)fosfato] y un detergente (octoxinol 9), el cual está diseñado para reducir el riesgo de transmisión de hepatitis y otras enfermedades virales. El proceso luego incluye un paso de nanofiltración entre la cromatografía de inmunoafinidad y la cromatografía de intercambio iónico como un paso adicional de inactivación viral para mejorar aún más el margen de seguridad al producto final.

El uso de un solvente orgánico (tri(n-butil)fosfato, TNBP) en la fabricación del Factor Antihemofílico (Humano) tiene poco o ningún efecto en la actividad del FAH, mientras los virus encapsulados en lípidos, como el virus de

la inmunodeficiencia humana (HIV) y el virus de la hepatitis B son inactivados. El paso de nanofiltración integrado al proceso de manufactura del FAH mejora aún más el margen de seguridad en lo que respecta a virus adventicios.

Cada frasco-ampolla de HEMOFIL M está rotulado con una etiqueta en la que se especifica la actividad FAH expresada en Unidades Internacionales (UI) por frasco-ampolla. La Norma Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hace referencia a esta asignación de la potencia. Se ha pensado que la pureza de HEMOFIL M influye en la dificultad de lograr una medición exacta de la potencia. Se han realizado experimentos con los que se ha demostrado que, para lograr niveles de actividad exactos, se debe realizar un ensayo para determinar la potencia utilizando pipetas y tubos de ensayo de plástico así como un sustrato que contenga niveles normales del factor de von Willebrand.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que el proceso de fabricación del HEMOFIL M logra una reducción viral significativa. Esta reducción se logra a través de la combinación de procesos químicos, de partición y/o inactivación durante el tratamiento solvente/detergente, y la cromatografía de inmunoafinidad. La introducción del paso de nanofiltración con un prefiltro de 0,1 µm y el nanofiltro ASAHI Planova 20N provee una capacidad de remoción viral para el virus de inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-1), virus de hepatitis A (VHA), virus de diarrea bovina (VDB), virus de la seudorrabia (VPR), virus diminuto del ratón (VDR) y del parvovirus humano B19 (B19V) en el orden de 4 logaritmos o mayores. La información sobre la remoción del B19V se obtuvo con el ensayo de reacción de polimerasa (PCR) no correlacionado con un ensayo de infectividad.

Estos estudios de nanofiltración y otros pasos del proceso se resumen en la Tabla 1, demuestran la eliminación viral durante el proceso de fabricación del HEMOFIL M utilizando el virus de la inmunodeficiencia humana, tipo 1 (VIH-1), el virus de la diarrea bovina (VDB), un modelo genérico para los virus de ARN encapsulado en lípidos, tales como el virus de la hepatitis C (VHC); el virus de la seudorrabia (VPR), un modelo para los virus de ADN encapsulado en lípidos, tales como el virus de la hepatitis B (VHB); el parvovirus canino (PVC), un modelo para virus de ADN con encapsulamiento no lipídico, tales como el parvovirus humano B19 (B19V); y el virus de la hepatitis A (VHA) y el VDR.

Tabla 1 - Eliminación viral *in vitro* durante el proceso de fabricación de HEMOFIL M

Paso del proceso evaluado	Eliminación viral, log ₁₀					
	Encapsulamiento lipídico			Encapsulamiento no lipídico		
	VIH-1	VDB	VPR	VHA	PVC	VDR
Tratamiento con solvente o detergente	>4,8	>6,8	>6,9	NT*	NT*	NT*
Cromatografía por inmunoafinidad	N.A.**	N.A.**	N.A.**	≥4,5	≥3,9	NT
Nanofiltración	>5,5	>4,6	>4,4	>5,4	NT	>5,0
Acumulado total, log₁₀	>10,3	>11,4	>11,3	>9,9	≥3,9	>5,0

NT: no testeado

*El tratamiento con solvente o detergente desactiva solamente los virus encapsulados en lípidos.

El VCP y el VHA no son virus con encapsulamiento lipídico.

** No aplica a virus encapsulados en lípidos debido a la presencia de solvente o detergente en la materia prima.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

El Factor VIII Antihemofílico (FAH) es una proteína que se encuentra en el plasma normal, la cual es necesaria para la formación de coágulos.

La administración de HEMOFIL M produce un aumento en los niveles plasmáticos de FAH y puede corregir temporalmente la deficiencia en la coagulación en pacientes con hemofilia A (hemofilia clásica). La vida media de HEMOFIL M al ser administrado a pacientes con déficit del Factor VIII ha demostrado ser de 14,8 ± 3,0 horas.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Posología

Por vía intravenosa únicamente.

El nivel máximo esperado de FAH en condiciones *in vivo*, expresado como Unidades Internacionales/dl de plasma o porcentaje (%) del normal, puede ser calculado multiplicando la dosis administrada por Kg de peso corporal (UI/Kg) x dos. Este cálculo está basado en el hallazgo clínico de Abildgaard *et al*, el cual está avalado por los datos del estudio de recuperación y supervivencia *in vivo* que se llevó a cabo con 15 lotes diferentes de HEMOFIL M (FAH) en 56 pacientes hemofílicos que demostraron un punto de recuperación pico promedio superior al valor inicial pre-infusión promedio de aproximadamente 2 UI/dl por UI infundido de peso corporal.

Ejemplos:

(1) Se debe esperar que la administración de una dosis de 1750 UI de FAH a un paciente con un peso corporal de 70 Kg, es decir: $1750/70 = 25$ UI/Kg, produzca un incremento máximo en el FAH posterior a la infusión de $25 \times 2 = 50$ UI/dl (50% del normal).

(2) En un niño de 40 kg se requiere un nivel del 70% del pico máximo. En esta situación la dosis sería de $70/2 \times 40 = 1400$ U.I.

Régimen de dosis recomendado

La dosificación requiere la supervisión médica. Como guía, se puede utilizar el siguiente régimen de dosificación:

HEMORRAGIA		
Grado de hemorragia	Actividad máxima de FAH requerida en sangre post infusión (como % del normal o UI/dl de plasma)	Frecuencia de la infusión
Hemartrosis prematura, sangrado muscular o sangrado oral	20 - 40	Iniciar infusión cada 12 a 24 horas durante 1 - 3 días, hasta que desaparezca el episodio hemorrágico según sea indicado por el dolor o se logre la cicatrización
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematomas más extensos	30 - 60	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas durante normalmente 3 días o más, hasta que desaparezca el dolor y la incapacidad.
Hemorragia con riesgo de muerte, como en el caso de lesiones en la cabeza, hemorragia de la garganta o dolor abdominal severo.	60-100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
CIRUGÍA		
Tipo de operación		
Cirugía menor, incluyendo extracción de dientes	60-80	Una sola infusión más tratamiento con antifibrinolítica oral dentro de una hora es suficiente en aproximadamente un 70% de los casos.
Cirugía mayor	80 -100 (pre y post-operatorio)	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas dependiendo del estado de cicatrización.

Si no es posible controlar el sangrado con la dosis prescrita, se debe determinar el nivel plasmático de factor VIII y administrar una dosis suficiente de HEMOFIL M para lograr una respuesta clínica satisfactoria.

En ciertas circunstancias (por ej. en presencia de un inhibidor de baja titulación), podrían necesitarse dosis mayores que las recomendadas según el cuidado estándar. En pacientes con inhibidores del factor VIII de alta titulación, el tratamiento con HEMOFIL M podría no ser efectivo y, en ese caso, se deberían contemplar otras opciones terapéuticas.

La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la severidad de la deficiencia de factor VIII, la ubicación y el grado del sangrado, y el estado clínico del paciente. El control cuidadoso de la terapia de recambio es particularmente importante en casos de cirugía mayor o hemorragias que representen un riesgo de muerte.

Reconstitución: Use una técnica aséptica

1. Llevar HEMOFIL M (concentrado seco) y el agua estéril para inyección, USP, (diluyente) a temperatura ambiente.
2. Retirar los capuchones de seguridad de los frasco-ampolla del concentrado y diluyente dejando descubierta la parte central de los tapones de caucho.
3. Limpiar los tapones con solución germicida.
4. Quitar la cubierta protectora de un extremo de la aguja de doble extremo e insertar la aguja expuesta a través del tapón de diluyente.
5. Quitar la cubierta protectora del otro extremo de la aguja de doble extremo. Invertir el frasco-ampolla de diluyente sobre el frasco-ampolla de HEMOFIL M en posición vertical. Luego, introducir rápidamente el extremo libre de la aguja a través del centro del tapón del frasco-ampolla de HEMOFIL M. El vacío existente en el frasco-ampolla de HEMOFIL M succionará el diluyente.
6. Desconectar los dos frasco-ampolla quitando la aguja del tapón del frasco-ampolla de diluyente y luego quitar la aguja del frasco-ampolla de HEMOFIL M. Agitar delicadamente hasta que todo el material se haya disuelto completamente. En caso contrario el material activo será quitado por el filtro.

Nota: No refrigerar el producto después de reconstituirlo.

Modo de administración: Use una técnica aséptica

- Por vía intravenosa únicamente.
- Administrar a temperatura ambiente no más de 3 horas después de ser reconstituido.
- Anote el nombre del paciente y el número de lote de producto con el fin de mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto.

Inyección mediante jeringa intravenosa

- Inspeccione visualmente los productos parenterales para garantizar que no presenten partículas ni cambio de color antes de su administración. La solución debe ser de apariencia incolora. No administre el producto si observa señales de decoloración o partículas.
 - Es recomendable utilizar jeringas plásticas. La superficie de vidrio esmerilado de las jeringas fabricadas de vidrio en su totalidad tiende a adherirse a este tipo de soluciones.
1. Anexar la aguja filtrante a una jeringa descartable y retirar el émbolo a fin de permitir el ingreso de aire a la jeringa.
 2. Insertar la aguja en HEMOFIL M reconstituido.
 3. Inyectar aire en el frasco y retirar el material reconstituido hacia dentro de la jeringa.
 4. Quitar y descartar la aguja filtrante de la jeringa; anexar una aguja adecuada e inyectar por vía intravenosa, según se instruye en la sección “*Velocidad de Administración*”.
 5. Si un paciente debe recibir más de un frasco-ampolla de HEMOFIL M, se puede extraer el contenido de dos frasco-ampolla en la misma jeringa conectando el contenido de cada frasco-ampolla con una aguja filtrante diferente, sin uso. Esta práctica disminuye la pérdida de HEMOFIL M. Se debe tener en cuenta que las agujas filtrantes están diseñadas para filtrar el contenido de sólo un único frasco-ampolla de HEMOFIL M.

Velocidad de administración

Administrar HEMOFIL M a una velocidad de 10 ml por minuto. Realizar la infusión de HEMOFIL M a una velocidad de administración que asegure la comodidad del paciente (*Ver "precauciones: Aumento de la frecuencia cardíaca"*).

CONTRAINDICACIONES

El uso de HEMOFIL M está contraindicado en el caso de pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa, los excipientes o a las proteínas de ratón.

ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad

Por hipersensibilidad a HEMOFIL M se han reportado casos de reacciones alérgicas, tales como anafilaxis, las cuales se han manifestado en forma de broncoespasmos, disnea, hipotensión, angina, edemas faciales, urticaria, exantema, rubor, prurito o náusea.

Anticuerpos neutralizantes

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de los individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

La relevancia clínica del desarrollo del inhibidor dependerá del título del inhibidor, con un título bajo que representa un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores del título alto.

En general, todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad del factor VIII, o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, se deben realizar pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Transmisión de agentes infecciosos

Debido a que HEMOFIL M es elaborado a partir de la sangre humana no se puede descartar totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, por ejemplo virus y, la variante del agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). Lo anterior también es cierto para virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Los profesionales de la salud deben reportar todas las enfermedades que consideren hayan sido transmitidas por este producto a Takeda Argentina S.A. al teléfono 0800 266 5287. El médico debe informar al paciente sobre los riesgos y beneficios de este producto.

Los sujetos que reciben infusiones de sangre o productos de plasma pueden desarrollar signos y/o síntomas de algunas enfermedades virales, en particular de hepatitis no A no B. Sin embargo, según se especifica en la sección *propiedades farmacológicas*, un grupo de este tipo de pacientes que fueron tratados con HEMOFIL M no presentó signos ni síntomas de hepatitis no A no B durante períodos de observación de 3 a 9 meses.

PRECAUCIONES

Es esencial identificar el déficit de coagulación como deficiencia del factor VIII antes de iniciar la administración de HEMOFIL M

Inhibidores del Factor VIII

Se deben evaluar los pacientes para determinar si se han desarrollado inhibidores del factor VIII en caso de que no se logren los niveles de actividad del factor VIII en el plasma o si no es posible controlar el sangrado con una dosis adecuada.

No se puede esperar ningún beneficio con este producto en el tratamiento de otras deficiencias.

Formación de anticuerpos de la proteína de ratón

El HEMOFIL M contiene cantidades a nivel de trazas de proteína de ratón (menos de 0,1 ng/unidades de actividad de FAH). Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con HEMOFIL M desarrollen hipersensibilidad a las proteínas de ratón. No se han reportado casos de hipersensibilidad a las proteínas de ratón.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se debe determinar la frecuencia cardíaca del paciente antes y durante la administración de HEMOFIL M. En caso de que se presente un incremento significativo, normalmente la reducción de la velocidad de administración o la suspensión temporal de la inyección hace que los síntomas desaparezcan rápidamente.

Análisis de Laboratorio

Se deben realizar pruebas de laboratorio con el plasma del paciente a intervalos adecuados con el fin de garantizar que se hayan alcanzado y mantenido niveles suficientes de FAH.

En caso de que el contenido de FAH en el plasma del paciente no alcance los niveles esperados o si no se puede controlar el sangrado después de aplicar una dosis aparentemente adecuada, se debe sospechar la presencia de inhibidor. Utilizando procedimientos de laboratorio adecuados, se puede demostrar y cuantificar la presencia de inhibidor en términos de unidades de FAH neutralizadas por cada ml de plasma o por el volumen total estimado de plasma.

Si el inhibidor se encuentra a bajos niveles (o sea menos de <10 unidades Bethesda/ml), después de administrar una cantidad suficiente de unidades de FAH para neutralizar el inhibidor, se puede lograr la respuesta esperada con unidades adicionales de FAH.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción en animales con HEMOFIL M. No se ha determinado la inocuidad en el uso de HEMOFIL M en mujeres embarazadas. Se desconoce si HEMOFIL M puede ocasionar lesiones al feto al ser administrado a una mujer embarazada o si puede afectar a la capacidad de reproducción. HEMOFIL M debe ser administrado a mujeres embarazadas sólo si es claramente necesario.

Lactancia

No se ha establecido si es seguro utilizar HEMOFIL M en madres en período de lactancia. Se desconoce si este medicamento es excretado a través de la leche materna. Los médicos deben tener en cuenta los posibles riesgos y beneficios para cada paciente antes de indicar HEMOFIL M. HEMOFIL M sólo debe ser administrado a madres en período de lactancia si está indicado clínicamente.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas durante estudios clínicos

Las reacciones adversas especificadas en esta sección han sido identificadas con base en la experiencia en estudios clínicos con HEMOFIL M en pacientes que previamente fueron tratados con otros concentrados de factor VIII o productos derivados de la sangre (N = 74) o pacientes que previamente no habían recibido ningún tratamiento (PUPs; N = 50).

Reacciones Adversas durante Estudios Clínicos		
Clase de Órgano del Sistema (COS)	Término utilizado por MedDRA	Nº de casos (frecuencia porcentual)
DESORDENES EN LA SANGRE Y EN LOS SISTEMAS LINFATICOS	Inhibición del factor VIII	3 (5,7%) ^a
DESORDENES DEL SISTEMA NERVIOSO	Mareos	1 (0,8%)

	Cefalea	1 (0,8%)
	Disgeusia	1 (0,8%)
DESORDENES GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE ADMINISTRACION	Pirexia	1 (0,8%)
	Inflamación del sitio de infusión	2 (1,6%)

^a En un estudio que contó con la participación de 43 PUPs evaluables y 10 pacientes que habían recibido tratamiento mínimo (MTPs) (o sea pacientes con una sola exposición a otros concentrados de factor VIII o productos de sangre), 3 de los 53 pacientes en total (o sea, 5,7%) desarrollaron un inhibidor mientras se encontraban en el estudio.

Se administró HEMOFIL M a 11 pacientes que previamente no habían sido tratados con Factor Antihemofílico (Humano). No han presentado ningún signo de infección por hepatitis o VIH después de tres a nueve meses de evaluación.

Un estudio realizado con 25 pacientes que fueron tratados con HEMOFIL M y observados durante un periodo de tres a seis meses demostró no haber evidencia de respuesta de anticuerpos a la proteína de ratón. Durante los estudios clínicos se han administrado más de 1.000 infusiones de HEMOFIL M. Entre los eventos reportados se cuenta un solo episodio de opresión en el pecho, aturdimiento y mareos, y uno de los pacientes refirió haber sentido un sabor inusual en la boca después de cada infusión.

Reacciones Adversas Post-comercialización

Además de los estudios clínicos, se han reportado las siguientes reacciones adversas en la experiencia posterior a la comercialización del producto. Dichas reacciones aparecen por Clase de Órgano del Sistema MedDRA (SOC) y luego por término predilecto.

Desordenes del sistema inmunológico: Reacción anafiláctica, reacciones por hipersensibilidad.

Desordenes oculares: Deterioro visual, hiperemia ocular.

Desordenes cardiacos: Cianosis, bradicardia, taquicardia.

Desordenes vasculares: Hipotensión, enrojecimiento (eritemas).

Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales: Broncoespasmos, disnea, tos, hiperventilación.

Desordenes gastrointestinales: Diarrea, vómito, náusea, dolor abdominal.

Desordenes en la piel y en tejidos subcutáneos: Urticaria, exantema, prurito, hiperhidrosis.

Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor musculoesquelético.

Desordenes generales y afecciones en el sitio de administración: Edemas faciales, edemas, escalofríos, fatiga, angina, irritabilidad.

Notificación de sospecha de efectos adversos

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACION

Ante la eventualidad de una sobredosis 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

1 frasco-ampolla conteniendo 250 UI, 500UI o 1000UI de FVIII liofilizado, 1 frasco-ampolla con 10 ml de agua estéril para inyectable, y 1 equipo descartable estéril para disolución e infusión o inyección (una aguja de doble

punta, una aguja con filtro, una jeringa descartable de 10 ml, un equipo mariposa de 23 Ga para infusión intravenosa).

No es fabricado con látex de caucho natural.

CONSERVACION

HEMOFIL M puede ser conservado a 2°- 8°C o a temperatura ambiente, sin exceder los 30°C hasta la fecha de vencimiento marcada en el envase. No congelar.

En su forma reconstituida, 3 horas a temperatura ambiente.

Información para los Pacientes

- Indíqueles a los pacientes que informen a su médico o profesional de la salud sobre cualquier problema o reacción adversa que pudiera surgir después de la administración del HEMOFIL M.
- Informe a las mujeres embarazadas o pacientes inmunocomprometidos sobre los efectos del parvovirus B19. Los síntomas de la infección por el parvovirus B19 incluyen, entre otros, fiebre, somnolencia, escalofríos y secreción nasal seguido de sarpullido y dolor en las articulaciones unas dos semanas después.
- Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hepatitis A, los cuales incluyen de varios días a semanas de falta de apetito, cansancio y fiebre moderada seguidos de náuseas, vómitos y dolor en el estómago. Otros síntomas comunes son la orina oscura y la coloración amarilla de la piel. Se debe alentar a los pacientes a que consulten con su médico en caso de que se presenten dichos síntomas.
- Informe a los pacientes sobre los primeros síntomas de las reacciones por hipersensibilidad, los cuales incluyen: urticaria localizada, urticaria generalizada, edemas faciales, eritemas, náuseas, opresión en el pecho, sibilancias, disnea, hipotensión y anafilaxis. Se debe aconsejar a los pacientes que suspendan el uso del producto y se comuniquen con su médico en caso de que se presente alguno de estos síntomas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.169.

Elaborado por: Baxalta US Inc., 4501 Colorado Boulevard, Los Ángeles, CA 90039, Estados Unidos. Baxalta US Inc., 1700 Rancho Conejo Boulevard, Thousand Oaks, CA 91320, Estados Unidos.

Acondicionado por: Baxalta Belgium Manufacturing S.A., Boulevard René Branquart 80, B-7860, Lessines, Bélgica.

Importado y comercializado por: Takeda Argentina S.A., Av. del Libertador 7208, piso 14, C.A.B.A., Argentina.

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Dirección Técnica: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Fecha última revisión:

Disposición N°:

ccsi: 21420150729



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto HEMOFIL M

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.28 11:24:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.28 11:24:15 -03:00