



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

DISPOSICIÓN Nº 9656

BUENOS AIRES, 02 NOV 2015

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-008630-15-9 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 proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ARALAST NP/INHIBIDOR DE LA ALFA 1 PROTEINASA HUMANA, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizada por Certificado Nº 55.352.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición Nº 6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, decreto 150/92 y la Disposición Nº 5904/96.

Que a foja 122 y 123 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los

Rg. NCR



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

DISPOSICIÓN Nº **9 6 5 6**

Decretos Nros. 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorícense los nuevos prospectos presentados para la Especialidad Medicinal denominada ARALAST NP/INHIBIDOR DE LA ALFA 1 PROTEINASA HUMANA, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizada por Certificado Nº55.352, propiedad de la firma BAXTER ARGENTINA S.A., cuyos textos constan a fojas 89 a 99, 100 a 110, 111 a 121 para prospectos; desglosándose los correspondientes a fojas 89 a 99.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.352 en los términos de la Disposición Nº6077/97.

ARTICULO 3º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospecto y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-0000-008630-15-9

DISPOSICIÓN Nº **9 6 5 6**

NR

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Rp



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N° **9 6 5 6** los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N°55.352 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: ARALAST NP/INHIBIDOR DE LA ALFA 1 PROTEINASA HUMANA

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N°0271/10.

Tramitado por expediente N°1-47-0000-011120-09-9.

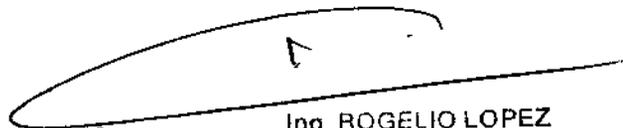
DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N°0271/10	A fojas 89 a 99, 100 a 110, 111 a 121, desglosando los correspondientes a fojas 89 a 99.

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° 55.352 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **12 NOV 2015**

Expediente N°1-47-0000-008630-15-9

DISPOSICION N° **9 6 5 6**


-3-
Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Rp.
ACK

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de ARALAST NP no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Al igual que para todos los pacientes, la dosis para pacientes geriátricos debe adecuarse a su situación general. No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes mayores de 65 años de edad.

9. REACCIONES ADVERSAS

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en pacientes después de la administración de ARALAST/ARALAST NP [ver *Advertencias y Precauciones*].

No se informaron reacciones adversas serias relacionadas con el uso de ARALAST NP en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en el 5% de las infusiones en los ensayos clínicos fueron cefalea, trastornos musculoesqueléticos, hematoma en el sitio de punción del vaso, náuseas y descarga nasal.

Experiencia de ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad de ARALAST NP se evaluó en un total de 38 sujetos con deficiencia congénita grave de Alfa₁-PI (niveles séricos previos a la terapia de reemplazo con Alfa₁-PI de menos de 11 microM) en dos ensayos clínicos. El ensayo transversal fue un estudio de comparabilidad multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, farmacocinético (PK) de dosis única realizado en 25 sujetos con deficiencia congénita grave de Alfa₁-PI para evaluar la farmacocinética de ARALAST NP (medicamento de prueba, 60 mg/kg de peso corporal) en comparación con ARALAST (medicamento de referencia, 60 mg/kg de peso corporal), cada uno infundido a una velocidad de 0,2 ml/kg de peso corporal/minuto. El ensayo BAL fue un ensayo multicéntrico, abierto, no aleatorizado en 13 sujetos con deficiencia congénita grave de Alfa₁-PI para determinar la seguridad y los efectos de la terapia de reemplazo semanal de ARALAST NP (60 mg/kg de peso corporal/semana), administrado a una velocidad de 0,2 ml/kg de peso corporal/minuto sobre la elevación de los niveles de Alfa₁-PI en suero y fluido de revestimiento epitelial (ELF).

En ambos ensayos, no hubo muertes ni reacciones adversas serias asociadas con la administración de ARALAST NP o ARALAST. Ninguno de los sujetos se retiró del ensayo debido a una reacción adversa. No hubo reducción en la tasa de infusión de 0,2 ml/kg de peso corporal/min o discontinuación/interrupción de la infusión debido a una reacción adversa, a excepción de un sujeto en el ensayo transversal que padeció dolor en el sitio de infusión durante la administración de ARALAST.

La Tabla 1 resume el número de sujetos, el número total de infusiones y la tasa de reacciones adversas (RA) asociadas con el tratamiento con ARALAST NP o ARALAST para cada ensayo clínico.

Farm. Paola V. Veinschelbauer
M.N. 11735 - M.P. 20258
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista en Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.

Tabla 1

Número de sujetos/infusiones/reacciones adversas (RA)^a que se produjeron durante el tratamiento con ARALAST NP o ARALAST

	Ensayo cruzado		Ensayo BAL
	ARALAST NP	ARALAST	ARALAST NP
Nº de sujetos tratados	25	25	13
Nº de infusiones	25	25	104
Nº (%) de sujetos con RA serias	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nº de RA serias	0	0	0
Nº (%) de sujetos con RA no serias	12 (48%)	13 (52%)	4 (31%)
Nº de RA no serias	26	21	14
Nº (%) de RA leves ^b	21 (81%)	16 (76%)	8 (57%)
Nº (%) de RA moderadas ^c	5 (19%)	5 (24%)	5 (36%)
Nº (%) de RA graves ^d	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)

^aUna reacción adversa (RA) es cualquier evento adverso que reunió cualquiera de los criterios siguientes: (a) un evento adverso que comenzó durante la infusión o dentro de las 72 horas siguientes a la finalización de la infusión del producto, o (b) un evento adverso que el investigador consideró que está al menos posiblemente relacionado con la administración del producto, o (c) un evento adverso para el que la evaluación causal se omitió o fue indeterminada.

^bUna reacción leve se definió como una molestia transitoria que no interfiere de manera significativa con el nivel de funcionamiento normal del sujeto o un evento que se resuelve espontáneamente o puede requerir una intervención terapéutica mínima.

^cUna reacción moderada se definió como un evento que se considera relacionado con el producto del estudio y que produce un deterioro limitado de la función y puede requerir una intervención terapéutica o que no produce secuelas.

^dUna reacción grave se definió como un evento que se considera relacionado con el producto del estudio y que se traduce en un deterioro marcado de la función y puede conducir a la incapacidad temporal para reanudar el patrón de vida habitual o que produce secuelas que requieren una intervención terapéutica prolongada. Las RA más frecuentes (definidas como las reacciones adversas que se produjeron en $\geq 5\%$ de las infusiones) en cada ensayo clínico se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Reacciones adversas (RA)^a que se produjeron en $\geq 5\%$ de las infusiones

Reacción	Ensayo cruzado (Nº de sujetos=25; Nº de infusiones por producto=25)		Ensayo BAL (Nº de sujetos=13; Nº de infusiones=104)
	ARALAST NP N (%) ^b	ARALAST N (%) ^b	ARALAST NP N (%) ^b
Cefalea	4 (16%)	3 (12%)	0 (0%)
Molestias musculoesqueléticas	4 (16%)	2 (8%)	0 (0%)
Hematoma en sitio de punción del vaso	2 (8%)	4 (16%)	0 (0%)
Letargo	0 (0%)	2 (8%)	0 (0%)
Náuseas	2 (8%)	2 (8%)	0 (0%)
Descarga nasal	1 (4%)	0 (0%)	6 (6%)

^aUna reacción adversa (RA) es cualquier evento adverso que cumplió cualquiera de los criterios siguientes: (a) un evento adverso que comenzó durante la infusión o dentro de las 72 horas siguientes a la finalización de la infusión del producto, o (b) un evento adverso que el investigador consideró que está al menos posiblemente

13

Farm. Paola V. Veinschelbauer
M.N. 11735 - M.P. 20256
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista en Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.



relacionado con la administración del producto, o (c) un evento adverso para el que la evaluación causal se omitió o fue indeterminada.

^bExpresado como número de eventos (N) dividido por el número total de infusiones, luego multiplicado por 100.

Inmunogenicidad

a. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad para anticuerpos (que incluye anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de recogida de las muestras, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra NP ARALAST con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

b. La inmunogenicidad de ARALAST NP se evaluó en el ensayo BAL. Ninguno de los sujetos tratados desarrolló anticuerpos contra ARALAST NP.

Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de ARALAST NP. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos vasculares: Sofocos

Trastornos gastrointestinales: vómitos, diarrea

Piel y del tejido subcutáneo: Urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia

Condiciones generales y del lugar de administración: reacción en el lugar de inyección, fatiga, malestar, astenia, sensación anormal.

10. SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

11. PRESENTACIÓN

ARALAST NP se presenta como polvo liofilizado no pirogénico estéril en frascos monodosis. Se dispone de los siguientes envases para el producto: 0,5 g y 1 g. Se provee un volumen adecuado de diluyente (agua estéril para inyección, USP) (25 ml / frasco de 0,5 g; 50 ml / frasco de 1,0 g). Cada frasco está rotulado con la actividad funcional total de α 1-PI en mg. ARALAST NP es envasado con una aguja de transferencia estéril de doble extremo y un filtro estéril de 20 micrones.

12. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

ARALAST NP debe almacenarse a temperaturas que no excedan los 25°C. No congelar. No usar después de la fecha de vencimiento impresa en el rótulo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

B

Farm. Paola V. Veinschelba
M.N. 11735 - M.P. 2025h
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista en Asuntos Regulatorios

Baxter

9656



PRODUCTO ELABORADO POR:

Baxter Healthcare Corporation
4501 Colorado Boulevard, Los Angeles, CA 90039 EE.UU.

Baxter Healthcare Corporation – Baxter AG
Benatzkygasse 2-6, A-1220 Viena, Austria

Baxter Healthcare Corporation – Baxter AG
Lange Allee 24 (Smolagasse), Edificio A/Edificio B, A-1220 Viena, Austria

Baxter Healthcare Corporation – Baxter AG
Industriestrasse 131, A-1220 Viena, Austria

REPRESENTADO Y DISTRIBUIDO EN ARGENTINA POR:

Baxter Argentina S.A.
Entre Ríos 1632,
(B1636GBL) Olivos,
Pcia. de Buenos Aires,
Argentina.

Depósito:
Av. Olivos 4140,
(B1667AUT) Tortuguitas,
Pcia. de Buenos Aires,
Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por A.N.M.A.T.
Certificado N° 55.352

Dirección Técnica: Carla Di Verniero - Farmacéutica

BAXTER y ARALAST NP son marcas registradas de Baxter International Inc.

Fecha de última revisión: Jul-2015

Farm. Paola V. Velnschelha
M.N. 11735 - M.P. 20256
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista en Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.

**ARALAST NP****INHIBIDOR DE LA α 1 PROTEINASA HUMANA****Polvo liofilizado para inyectable**

Industria Estadounidense Venta bajo receta

1. COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

El polvo liofilizado no reconstituida debe ser de color blanco o blanquizco a amarillo – verde ligero o amarillo. Cuando se reconstituye según lo recomendado, la concentración del inhibidor de la Alfa₁ proteinasa humana Alfa₁-PI) funcionalmente activo es ≥ 16 mg / ml, y la actividad específica $\geq 0,55$ mg de α 1-PI activo / mg de proteínas totales. La composición del producto reconstituido es la siguiente:

Componente	Cantidad / ml
Actividad inhibitoria de la elastasa	≥ 400 mg de Alfa ₁ -PI activo / frasco de 0,5 g* ≥ 800 mg de Alfa ₁ -PI activo / frasco de 1,0 g**
Albúmina	≤ 5 mg /ml
Polietilenglicol	≤ 112 μ g /ml
Polisorbato 80	≤ 50 μ g /ml
Sodio	≤ 230 mEq / l
Tri-n-butilfosfato	$\leq 1,0$ μ g /ml
Zinc	≤ 3 ppm

* Volumen para la reconstitución: 25 ml / frasco de 0,5 g

** Volumen para la reconstitución: 50 ml / frasco de 1,0 g

Cada frasco de ARALAST NP se halla rotulado con la cantidad de Alfa₁-PI funcionalmente activa, expresada en mg / frasco.

El pH de la solución varía entre 7,2 y 7,8.

2. FORMA FARMACÉUTICA

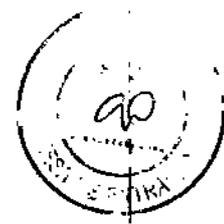
Polvo liofilizado para inyectable.

Descripción: ARALAST NP contiene aproximadamente 2 % de Alfa₁-PI truncado en la lisina C-terminal (eliminación de Lys394), mientras que ARALAST contiene aproximadamente 67 % de α 1-PI con el truncamiento de la lisina C-terminal.

No se conocen datos que sugieran la influencia de estas modificaciones estructurales sobre la actividad funcional y la inmunogenicidad de Alfa₁-PI.

ARALAST NP es un preparado liofilizado estéril estable de inhibidor de la Alfa₁ proteinasa humana purificada Alfa₁-PI), también conocido como α 1 antitripsina. ARALAST NP es un producto similar a ARALAST, que contiene los mismos componentes activos de Alfa₁-PI plasmático, con formulaciones idénticas.

ARALAST NP se prepara a partir de grandes recolecciones (pools) de plasma humano utilizando el proceso de fraccionamiento con etanol frío, seguido por pasos de purificación que comprenden precipitaciones en polietilenglicol y cloruro de zinc y cromatografía de intercambio iónico.



9 6 5 6

Baxter

Para reducir el riesgo de transmisión viral, el proceso de fabricación incluye tratamiento con una mezcla de solvente detergente (S/D) [fosfato de tri-n-butilo y polisorbato 80] para inactivar agentes virales envueltos tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B (VHB), y hepatitis C (V). Además, en el proceso de fabricación se incorpora una etapa de nanofiltración para reducir el riesgo de transmisión de agentes virales envueltos y no envueltos. Basándose en estudios *in vitro*, se ha demostrado que el proceso utilizado para producir ARALAST NP inactiva y/o degrada diversos virus, como se muestra en la Tabla a continuación:

Reducción logarítmica de virus en el proceso de fabricación de ARALAST NP:

Etapa del procesamiento	Factores de reducción logarítmica de virus				
	VIH - 1	VDVB	VRP	VAH	VMM
Fraccionamiento con etanol frío	4,6	1,4	2,1	1,4	≤ 1 *
Tratamiento con solvente-detergente	>5,8	> 6,0	>5,5	N/A	N/A
Nanofiltración 15 N	>5,3	> 6,0	>5,6	>5,1	4,9
Factor de reducción general	>15,7	>13,4	>13,2	> 6,5	4,9

*Los factores de reducción ≤ 1 no se utilizan para el cálculo del factor de reducción global

N/A - No aplicable; el estudio no se ensayó para el virus indicado.

VIH-1: Virus de Inmunodeficiencia Humana-1; VDVB: Virus de la diarrea viral bovina, modelo para el virus de Hepatitis C y otros virus de ARN con envoltura lipídica; VPR: Virus Pseudorrabia, modelo para los virus de ADN de envoltura lipídica, al que también pertenece la hepatitis B; VHA: Virus de la hepatitis A; VMM: Virus Diminuto del ratón, modelo para virus pequeños de ADN sin envoltura lipídica.

La torta liofilizada, no reconstituida debe ser de color blanco o blanquecino a ligeramente amarillo-verdoso o amarillo. Cuando se reconstituye según las instrucciones, la concentración de Alfa1-PI funcionalmente activa es ≥16 mg/ml y la actividad específica es ≥0,55 mg de Alfa1-PI activa/mg de proteína total. La composición del producto reconstituido es como sigue:

Componente	Cantidad/ml
Actividad inhibidora de elastasa	≥400 mg de Alfa1-PI activa/vial de 0,5 g* ≥800 mg de Alfa1-PI activa/vial de 1 g**
Albúmina	≤5 mg/ml
Polietilenglicol	≤112 mcg/ml
Polisorbato 80	≤50 mcg/ml
Sodio	≤230 micromol/ml
Tri-n-butil fosfato	≤1 mcg/ml
Zinc	≤3 mg/l

* Volumen de reconstitución: 25 ml/ vial de 0,5 g

** Volumen de reconstitución: 50 ml/vial de 1 g

Cada vial de ARALAST NP tiene la actividad funcional, determinada por inhibición de elastasa pancreática de porcino, declarada en el rótulo. La formulación no contiene conservantes. El pH de la solución varía de 7,2 a 7,8. El producto solo debe administrarse por vía intravenosa.

3. INDICACIONES

Deficiencia congénita de inhibidor de la α1 proteinasa:

ARALAST NP es un inhibidor de Alfa₁-proteinasas (Humano) (Alfa₁-PI) indicado para la terapia de reemplazo crónico en adultos con enfisema clínicamente evidente debido a deficiencia congénita grave de Alfa₁-PI (deficiencia de alfa₁ antitripsina). ARALAST NP aumenta los niveles séricos

Farm. Paola V. Veinschelbau
M.N. 11735 - M.P. 20258
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista en Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.

9

Baxter 9656

antigénicos y funcionales (capacidad anti elastasa de neutrófilos, ANEC) y los niveles antigénicos en el líquido de revestimiento del epitelio pulmonar de Alfa₁-PI.

El efecto de la terapia de reemplazo con cualquier Alfa₁-PI, que incluye ARALAST NP, sobre las exacerbaciones pulmonares y sobre la progresión del enfisema en la deficiencia de alfa₁ antitripsina no se ha demostrado de manera concluyente en ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

Los datos clínicos que demuestran los efectos a largo plazo de la terapia crónica de reemplazo y mantenimiento en individuos con ARALAST NP o ARALAST no están disponibles.

ARALAST NP no se encuentra indicado como terapia en pacientes con enfermedad pulmonar en quienes la deficiencia congénita de α 1-PI no ha sido establecida.

4. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de proteasas.
Código ATC: B02AB02

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

MECANISMO DE ACCIÓN

La administración de ARALAST NP está destinada a inhibir serino proteasas tales como la elastasa de neutrófilos (EN), que es capaz de degradar componentes de las proteínas de las paredes alveolares y que está presente en forma crónica en el pulmón.

La deficiencia de Alfa₁-PI es un trastorno autosómico, co-dominante, hereditario caracterizado por niveles bajos séricos y pulmonares de Alfa₁-PI. Las formas graves de la deficiencia con frecuencia se asocian con un enfisema panacinar moderado a grave de progresión lenta, que más a menudo se manifiesta en la tercera a cuarta década de la vida. Sin embargo, un porcentaje desconocido de individuos con deficiencia grave de Alfa₁-PI no son diagnosticados o puede que nunca desarrollen enfisema clínicamente evidente durante su vida. Los individuos con deficiencia de Alfa₁-PI tienen poca protección contra la EN liberada por los neutrófilos en su tracto respiratorio inferior, lo que resulta en desequilibrio en la proporción proteasa:inhibidor de la proteasa en el pulmón.

Este desequilibrio permite la destrucción relativamente sin oposición del marco de tejido conectivo del parénquima pulmonar.

Existe un gran número de variantes fenotípicas de este trastorno. Los individuos con la variante PiZZ suelen tener niveles de Alfa₁-PI en suero inferiores al 35% del nivel normal promedio. Los individuos con la variante Pi (null)(null) tienen Alfa₁-PI indetectable en su suero.^{1,2} Las personas con estos niveles séricos bajos de Alfa₁-PI, es decir, menos de 11 microM, tienen un riesgo marcadamente aumentado de desarrollar enfisema durante algún momento de sus vidas. Además, los individuos PiSZ, cuyos niveles en suero de Alfa₁-PI varían desde aproximadamente 9 a 23 microM, se considera que tienen un aumento moderado del riesgo de desarrollar enfisema, independientemente de si sus niveles séricos de Alfa₁-PI están por encima o por debajo de 11 microM. El riesgo de desarrollo acelerado y progresión de enfisema en individuos con deficiencia grave de Alfa₁-PI es mayor en los fumadores que en los ex fumadores o no fumadores.

No todos los individuos con variantes genéticas graves de deficiencia de Alfa₁-PI tienen enfisema. La terapia de reemplazo con Inhibidor de Alfa₁ proteinasa (humano) está indicada solamente en los pacientes con deficiencia congénita grave de Alfa₁-PI que tienen enfisema clínicamente evidente.

El aumento de los niveles de inhibidor funcional de la proteasa mediante infusión intravenosa es un enfoque de tratamiento para los pacientes con deficiencia de Alfa₁-PI. Sin embargo, la eficacia de la terapia de reemplazo en lo que afecta a la progresión del enfisema no ha sido demostrada en ensayos clínicos aleatorizados, controlados. El objetivo teórico previsto es proporcionar una

M

Farm. Paola V. Veinschelbauer
M.N. 11735 - M.P. 20258
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista en Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.

protección para el tracto respiratorio inferior al corregir el desequilibrio entre la elastasa de neutrófilos y los inhibidores de la proteasa. No se ha evaluado si la terapia de reemplazo con ARALAST NP protege en realidad el tracto respiratorio inferior de cambios enfisematosos progresivos. Aunque se ha postulado históricamente que el mantenimiento de niveles sanguíneos de Alfa₁-PI (antigénicamente medido) por encima de 11 microM proporciona una protección anti-elastasa de neutrófilos terapéuticamente relevante, esto no ha sido probado. Las personas con deficiencia grave de Alfa₁-PI han demostrado tener concentraciones elevadas de neutrófilos y elastasa de neutrófilos en el líquido pulmonar del revestimiento epitelial en comparación con los individuos normales PiMM, y algunos individuos PiSZ con Alfa₁-PI por encima de 11 microM tienen enfisema atribuido a deficiencia de Alfa₁-PI. Estas Observaciones subrayan la incertidumbre acerca del nivel sérico objetivo terapéutico adecuado de Alfa₁-PI durante la terapia de reemplazo. El beneficio clínico del aumento de los niveles sanguíneos de Alfa₁-PI a la dosis recomendada no se ha establecido. La eficacia clínica de ARALAST NP para influir el curso del enfisema pulmonar o la frecuencia, duración o gravedad de las exacerbaciones pulmonares no se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

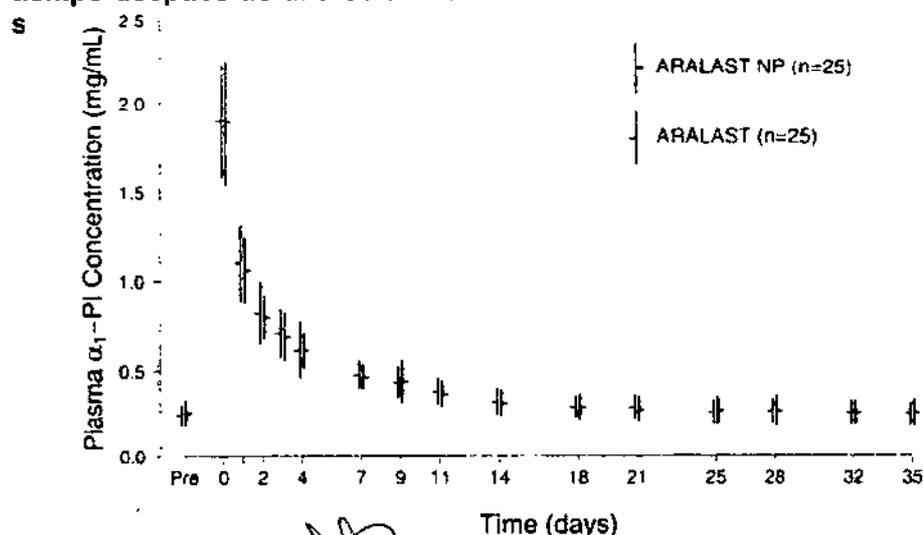
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

La terapia de reemplazo crónica con una dosis semanal de ARALAST NP a 60 mg/kg de peso corporal para los pacientes con deficiencia de Alfa₁-PI aumenta el nivel de la proteína deficiente en plasma y en el fluido de revestimiento epitelial (ELF) como se determina por el ensayo antigénico. Los individuos normales tienen niveles plasmáticos de Alfa₁-PI mayores de 20 microM. El beneficio clínico del aumento de los niveles en sangre y en ELF de Alfa₁-PI a la dosis recomendada no se ha demostrado en ensayos con poder estadístico adecuado, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para ningún producto de Alfa₁-PI.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La comparabilidad farmacocinética de ARALAST NP y el producto predecesor ARALAST se demostró en un estudio aleatorizado, doble ciego y transversal en 25 sujetos (mediana de edad: 59 años; rango: 20 a 75 años de edad) con deficiencia grave de Alfa₁-PI que recibieron una sola infusión de 60 mg/kg de peso corporal de cada producto. La Figura 1 muestra los perfiles de la curva de concentración plasmática media \pm desvío estándar de Alfa₁-PI en función del tiempo utilizando un ensayo inmunoenzimático (ELISA). El cuadro 2 resume los parámetros farmacocinéticos de ARALAST NP y ARALAST.

Figura 1:
Perfiles de la curva de concentración plasmática media (\pm DE) de Alfa₁-PI en función del tiempo después de una sola infusión intravenosa de ARALAST NP y ARALAST (60 mg/kg) en



Farm. Paola V. Velnschelba
M.N. 11735 M.P. 20258
Co-Directora Técnica - Apoderada
Especialista en Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.

93

Baxter 9656

Cuadro 2: Parámetros farmacocinéticos para Alfa₁-PI antigénica plasmática en 25 sujetos después de una dosis única de 60 mg/kg de ARALAST NP o ARALAST

Parámetros	Unidades	ARALAST NP	ARALAST
C _{máx}	mg / ml	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,3
AUC _{0-inf} / dosis	días*kg / ml	0,0837 ± 0,0212	0,0897 ± 0,0204
Vida media	días	4,7 ± 2,7	4,8 ± 2,0

C_{máx}: Incremento máximo de la concentración plasmática de Alfa₁-PI a continuación de la infusión; AUC_{0-35d}/ dosis= área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta 35 días, dividido por la dosis; Vida media: vida media de la fase terminal determinada por medio del método no compartimental.

El parámetro farmacocinético clave fue la AUC_{0-35d}/dosis. El intervalo de confianza del 90% (85,8% a 100,2%) para la proporción de la media geométrica de AUC_{0-35d}/dosis para ARALAST NP y ARALAST indicó que los 2 productos son equivalentes desde el punto de vista farmacocinético.

6. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

SOLAMENTE PARA USO INTRAVENOSO.

Dosificación

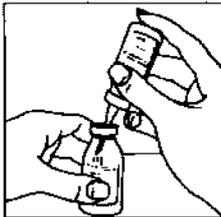
- No se han realizado estudios de rango de dosis que utilicen criterios de valoración de eficacia.
- Administrar 60 mg/kg de peso corporal de ARALAST NP vez a la semana por infusión intravenosa.

Reconstitución

1. Utilice una técnica aséptica
2. Permita que ARALAST NP y el diluyente alcancen la temperatura ambiente antes de la reconstitución.
3. Retire las tapas de los viales de diluyente y producto.
4. Limpiar las superficies expuestas de tapón con alcohol.
5. Retire la cubierta de un extremo de la aguja de transferencia de doble extremo. Inserte el extremo de la aguja expuesto a través del centro del tapón en el vial de diluyente.
6. Retire la tapa de plástico del otro extremo de la aguja de transferencia de doble punta que ahora se encuentra asentada en el tapón del vial de diluyente. Para reducir cualquier formación de espuma, invierta el vial de diluyente e inserte el extremo expuesto de la aguja a través del centro del tapón del vial del producto en ángulo, asegurándose de que el vial de diluyente está siempre por encima del vial del producto. El ángulo de inserción dirige el flujo de diluyente contra el costado del vial de producto. Consulte la Figura a continuación. El vacío en el vial es suficiente para permitir la transferencia de todo el diluyente.

M

Farm. Paola V. Veinschelbauer
M.N. 11735 - M.P. 20258
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista en Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.



7. Desconecte los dos viales retirando el frasco de diluyente de la aguja de transferencia. Esto permite que cualquier baja presión que quede en el vial de producto se iguale. A continuación, retire la aguja de transferencia de doble punta del vial del producto y deseche la aguja en el recipiente de seguridad adecuado.
8. Deje reposar el vial hasta que la mayoría del contenido se encuentre en solución, a continuación, agite con rotación **SUAVEMENTE** hasta que el polvo se disuelva completamente. La reconstitución no requiere más de cinco minutos para un vial de 0,5 gramos y no más de 10 minutos para un vial de 1 gramo.
Nota: No agite el contenido del vial. No invierta el vial hasta que esté listo para extraer el contenido.
9. El producto reconstituido es una solución incolora o de color ligeramente amarillo a amarillo-verdoso.
10. Ocasionalmente algunas pequeñas partículas visibles pueden permanecer en el producto reconstituido. Estas serán retiradas por el filtro estéril de 20 micras suministrado con el producto.

Administración

Para infusión intravenosa

1. Inspeccione el producto reconstituido visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración.
2. Varios viales pueden combinarse en un envase de solución intravenosa estéril vacío usando una técnica aséptica y el filtro estéril de 20 micrones suministrado con el producto.
3. Administre ARALAST NP dentro del plazo de tres horas después de la reconstitución para reducir el riesgo de crecimiento microbiano perjudicial. Deseche cualquier contenido no utilizado.
4. Administre ARALAST NP solo, sin mezclar con otros agentes o soluciones de dilución.

Velocidad de infusión

- Administre ARALAST NP a una velocidad que no exceda de 0,2 ml por kg de peso corporal por minuto y según lo determinado por la respuesta y la comodidad del paciente.
- **Reduzca la velocidad de infusión o detenga la infusión si se producen reacciones adversas. Reanude la infusión a una velocidad tolerada por el paciente después de que los síntomas desaparezcan.**

7. CONTRAINDICACIONES

ARALAST NP está contraindicado en sujetos con deficiencias de Inmunoglobulina A (IgA) que presentan anticuerpos contra IgA, debido al riesgo de hipersensibilidad grave.

8. ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Generales

ARALAST NP debe ser administrado a temperatura ambiente en el término de 3 horas después de su reconstitución. Los frascos parcialmente utilizados deben ser descartados y no almacenados para un uso futuro. La solución no contiene conservantes.

M

ARALAST NP debe administrarse solo, sin mezclarlo con otros agentes o soluciones diluyentes.

Reacciones de hipersensibilidad

ARALAST NP puede contener cantidades trazas de IgA. Los pacientes que se sabe que tienen anticuerpos contra IgA, que pueden estar presentes en pacientes con deficiencia de IgA selectiva o grave, tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones graves de hipersensibilidad y anafilácticas. Realizar un seguimiento riguroso de la velocidad de infusión recomendada [ver *Dosificación y Administración*]. Monitorear los signos vitales continuamente y observar cuidadosamente al paciente a lo largo de la infusión. Discontinuar la infusión si aparecen síntomas de hipersensibilidad y administrar el tratamiento de emergencia adecuado. Tener epinefrina y otra terapia de apoyo adecuada disponible para el tratamiento de alguna reacción anafiláctica o anafilactoide aguda.

Transmisión de agentes infecciosos

Debido a que este producto está elaborado a partir de plasma humano, puede conllevar un riesgo de transmisión de agentes infecciosos tales como virus, el agente de la enfermedad variante de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) y en teoría, el agente la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. El riesgo de transmitir un agente infeccioso se ha minimizado mediante la filtración del plasma de donantes para detectar la exposición previa a ciertos virus, mediante la realización de pruebas para detectar la presencia de ciertas infecciones virales y mediante la inactivación y eliminación de ciertos virus durante el proceso de fabricación. A pesar de estas medidas, tales productos aún pueden potencialmente transmitir agentes patógenos humanos.

No se notificaron seroconversiones para los virus de hepatitis B o C (VHB o VHC) o de la inmunodeficiencia humana (VIH) o cualquier otro agente infeccioso conocido con la utilización de ARALAST NP durante los estudios clínicos.

Todas las infecciones que un médico crea que posiblemente puedan haber sido transmitidas por este producto deben notificarse por el médico u otro profesional de la salud a Baxter Healthcare Corporation, al 1-800-423-2862 (en los EE.UU.).

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de ARALAST NP. No se realizaron pruebas *in vitro* o *in vivo* de ARALAST NP para detectar mutagénesis o alteración de la fertilidad.

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con ARALAST NP. Tampoco se conoce si ARALAST NP puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. ARALAST NP debe administrarse a una mujer embarazada solo si es claramente necesario.

Lactancia

No se sabe si el inhibidor de Alfa₁-PI se excreta a través de la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas por la leche materna se tendrá precaución cuando se administre ARALAST NP a una mujer en período de lactancia.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

MB

Farm. Paola V. Veinschelbaum
M.N. 11735 - M.P. 20258 Page 7 of 11
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista en Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.