



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

DISPOSICIÓN N° **0357**

BUENOS AIRES, **16 ENE 2015**

VISTO el Expediente N° 1-47-20898-13-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAXTER ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada FEIBA/ PROTEINA PLASMÁTICA HUMANA CON ACTIVIDAD ANTI INHIBIDOR DEL FACTOR VIII, forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO, autorizado por el certificado N° 35409.

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

Que a fojas 70 y 71 de las actuaciones referenciadas en el visto de la presente, obran el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

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



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

DISPOSICIÓN Nº

0357

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º- Autorízase a la firma BAXTER ARGENTINA S.A. los proyectos de prospectos presentados para la especialidad medicinal denominada FEIBA/ PROTEINA PLASMÁTICA HUMANA CON ACTIVIDAD ANTI INHIBIDOR DEL FACTOR VIII, Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO, autorizada por el certificado Nº 35409, cuyos textos obran a fojas: 34 a 45, 46 a 57 y 58 a 69; desglosándose los correspondientes a fojas 34 a 45.

ARTÍCULO 2º- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 35409, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-20898-13-5

DISPOSICIÓN Nº

0357

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

0357
Original 34

FEIBA
Proteína Plasmática Humana con una Actividad Anti Inhibidor del Factor VIII

Inyectable liofilizado
Termotratado por vapor

Industria Austriaca

Venta Bajo Receta

Fórmula cuali-cuantitativa

FEIBA	500 U* en cada vial (25 U/ml después de la reconstitución)	1000 U* en cada vial(50 U/ml después de la reconstitución)	2500 U* en cada vial (50 U/ml después de la reconstitución)
Principios activos Proteína plasmática humana con una actividad de bypass del inhibidor del factor VIII	500 U	1000 U	2500 U
Excipientes Citrato trisódico Cloruro de sodio	80 mg 160 mg	80 mg 160 mg	200 mg 400 mg
Solvente: Agua estéril para inyectables	20 mL	20 mL	50 mL

FEIBA también contiene factores II, IX y X fundamentalmente una forma no activada, así como factor VII activado; el antígeno coagulante factor VIII (FVIII C:Ag) y los factores del sistema kalicreína-cinina están presentes únicamente en cantidades de trazas, si los hubiere.

* Una solución que contiene 1 U de FEIBA acorta el tiempo parcial de tromboplastina (aPTT) del inhibidor plasmático del factor VIII hasta alcanzar un 50% del valor buffer (blanco).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihemorrágico específico. Fracción plasmática que evita los efectos de los inhibidores de los factores VIII y IX.
(Código ATC: B02B D03)

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado y solvente para solución para inyectables.

INDICACIONES

Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento y profilaxis de la hemorragia en pacientes con hemofilia A que presentan inhibidor del F VIII.
- Tratamiento y profilaxis de la hemorragia en pacientes con hemofilia B que presentan inhibidor del F IX.
- Tratamiento y profilaxis de la hemorragia en pacientes sin hemofilia con inhibidores adquiridos para los factores VIII y IX

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

Cynthia Testolin
Farmacéutica S.A.

0357

Original

35

Se cuenta con informes individuales sobre el uso de FEIBA en el tratamiento de pacientes con inhibidores adquiridos a los factores X, XI y XIII.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas Grupo farmacoterapéutico: complejo protrombina activado contra los anticuerpos del Factor VIII. Aunque se desarrolló FEIBA a comienzos de los años setenta y se ha demostrado la actividad de bypass del inhibidor del Factor VIII tanto in vivo como in vitro, su principio activo es aún tema de debate científico. Sin embargo, el trabajo científico reciente indica una función de los componentes específicos del complejo de protrombina activado, la protrombina zimógeno (F II) y el Factor X activado (F Xa), en el mecanismo de acción de FEIBA.

FEIBA ha sido utilizado con éxito en el caso de un paciente que presentaba un inhibidor y padecía síndrome de von Willebrand-Jürgens.

FEIBA también ha sido utilizado de manera concomitante con el concentrado de Factor VIII en tratamientos a largo plazo, con el fin de lograr una eliminación completa y definitiva del inhibidor del Factor VIII, para posibilitar luego un tratamiento normal con un concentrado de F VIII, como se hace con los pacientes que no poseen inhibidor.

Propiedades Farmacocinéticas:

Puesto que FEIBA está compuesto por diversos factores de coagulación con diferentes vidas medias de los componentes individuales, no es posible efectuar una declaración definida respecto a las propiedades farmacocinéticas de FEIBA.

Datos preclínicos:

Los estudios de toxicidad aguda en ratones con inhibidor del Factor VIII, en ratones normales y en ratas, utilizando en todos los casos dosis superiores a la dosis diaria máxima para los humanos (es decir, > 200 U/Kg de peso corporal), demostraron que las reacciones adversas asociadas a FEIBA se deben, principalmente, a una hipercoagulación provocada por las propiedades farmacológicas del producto.

Los estudios de toxicidad a dosis repetida en animales no pueden realizarse, debido al desarrollo de anticuerpos contra la proteína heteróloga.

Puesto que no se han observado signos de efectos carcinogénicos o mutagénicos de las proteínas plasmáticas humanas, se consideraron innecesarios los estudios experimentales, especialmente en especies heterólogas.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes hemofílicos.

Posología

La dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad del trastorno de hemostasia, de la localización y extensión de la hemorragia y del cuadro clínico del paciente. La dosificación y la frecuencia de la administración deben siempre girar en torno a la efectividad clínica en cada paciente.

Como pauta general, se recomienda una dosis de 50 a 100 U/kg de peso corporal, sin exceder la dosis única de 100 U/kg de peso corporal ni una dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal, a menos que la severidad del sangrado justifique el uso de dosis mayores (Ver "Advertencias especiales y precauciones especiales de uso para el uso del medicamento").

Debido a factores específicos de cada paciente, la respuesta al agente de bypass puede variar, en caso dado de que los pacientes con sangrado presenten una respuesta insuficiente al agente de bypass, pueden responder a otro agente. En caso de presentar una respuesta insuficiente a un agente de bypass se debe contemplar la posibilidad de utilizar otro agente.

Uso pediátrico (niños)

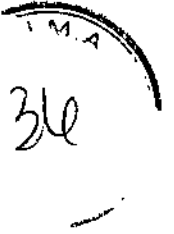
Page 2 de 12

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

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.

03 5 7

Original



Se cuenta con experiencia limitada en niños menores de seis (6) años. Se debe adaptar el mismo régimen de dosis que en los adultos dependiendo del estado clínico del niño.

1. Hemorragia espontánea:

Hemorragia de tejido blando, músculos y articulaciones

En caso de hemorragias leves a moderadas, se recomienda una dosis de 50-75 U/kg de peso corporal a intervalos de 12 horas. Se debe continuar con el tratamiento hasta lograr una clara mejoría en los síntomas clínicos, tales como alivio del dolor, disminución de la inflamación o mejoría de la movilidad articular.

En el caso de hemorragia en el tejido blando o muscular (como cuando se presentan hemorragias retroperitoneales), es recomendable utilizar una dosis de 100 U/kg de peso corporal a intervalos de 12 horas.

Hemorragia de la membrana mucosa

Se recomienda administrar una dosis de 50 U/kg cada 6 horas, realizando un control cuidadoso del paciente (control visual de la hemorragia, mediciones repetidas del hematocrito). Si la hemorragia no se detiene, la dosis puede aumentar hasta alcanzar los 100 U/kg de peso corporal (no exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal).

Otras hemorragias severas

Se han tratado en forma efectiva las hemorragias severas, tales como los sangrados del SNC, se recomienda administrar una dosis de 100 U/kg de peso corporal a intervalos de 12 horas. En casos particulares se puede administrar FEIBA a intervalos de 6 horas hasta que se logre obtener una mejora clínica evidente. (No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal).

2. Cirugía

En intervenciones quirúrgicas se debe administrar una dosis inicial de 100 U/Kg de peso corporal antes de la operación, y una dosis adicional de 50 ~ 100 U/Kg de peso corporal, puede ser administrada 6-12 horas después. Una dosis posoperatoria de mantenimiento de 50-100 U/kg de peso corporal puede ser administrada a intervalos de 6-12 horas. Los intervalos de dosificación y duración de la terapia peri y pos operatoria, son guiados por la intervención quirúrgica, el estado general del paciente y la eficacia clínica en cada caso individual. (No se debe exceder una dosis máxima diaria de 200 U/Kg de peso corporal).

3. Profilaxis

- Profilaxis de la hemorragia en pacientes con un título elevado de inhibidores y hemorragias frecuentes en quienes ha fallado o no se considera la ITI (Inducción de inmunotolerancia):

Se recomienda una dosis de 70-100 U/kg de peso corporal día por medio. Esta dosis puede ser aumentada hasta 100 U/kg de peso corporal todos los días si el paciente continúa sangrando, o puede ser disminuida en forma gradual.

- Profilaxis de la hemorragia en pacientes con un título elevado de inhibidores sometidos a ITI (Inducción de inmunotolerancia):

FEIBA puede administrarse concomitantemente con concentrados del Factor VIII en un rango de dosificación de 50-100 U/kg de peso corporal dos veces por día, hasta que el inhibidor de Factor VIII se haya reducido a < 2 BU*.

*La BU (Unidad Bethesda) se define como la cantidad de anticuerpo que inhibirá un 50% de la actividad de F VIII del plasma humano promedio fresco después de realizar una incubación durante 2 horas a 37°C.

4. Uso de Feiba en grupos especiales de Pacientes

Page 3 de 12

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

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Aplicadora

0357

Original

37

Feiba ha sido también empleado en combinación con concentrado de factor VIII, en terapia de larga duración para conseguir una completa y permanente eliminación del inhibidor de factor VIII.

Seguimiento

En caso de una respuesta inadecuada al tratamiento con este producto, es recomendable que se realice un conteo de plaquetas, ya que un número suficiente de plaquetas funcionalmente intactas, se considera necesario para que el producto sea eficaz.

Debido a la complejidad del mecanismo de acción, no se cuenta con información sobre la observación directa de ingredientes activos. Normalmente, las pruebas de coagulación, tales como la prueba de coagulación de sangre completa (PCSG), el tromboelastograma (TEG, valor-r) y el TTPA muestran solamente una leve reducción y no tienen que correlacionarse con la eficiencia clínica. Por consiguiente, estas pruebas tienen sólo poca importancia en la observación del tratamiento con FEIBA

Método de administración

FEIBA debe ser administrado lentamente (no más de 2 U/kg de peso corporal por minuto) por vía intravenosa.

FEIBA debe ser reconstituido sólo inmediatamente antes de ser administrado. La solución debe ser usada de inmediato (la preparación no contiene preservantes). No se deben utilizar soluciones que estén turbias o que presenten depósitos (precipitados). El producto reconstituido no usado debe ser desechado adecuadamente de acuerdo a los requerimientos locales.

Se recomienda que cada vez que se administre Feiba al paciente, se tome nota del nombre y número de lote del producto a fin de mantener la trazabilidad entre paciente y lote de producto administrado.

CONTRAINDICACIONES

Dependiendo de las alternativas terapéuticas, se deben considerar relativas o absolutas las contraindicaciones que se detallan a continuación.

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
En los casos descriptos a continuación, el médico utilizará FEIBA solamente si no se espera ninguna reacción al tratamiento con otros concentrados de factores de coagulación sanguínea adecuados, por ej.: en caso de presentar altos títulos de inhibidor y una hemorragia que ponga en riesgo la vida del paciente o riesgo de sangrado (por ejemplo hemorragia postraumática o posquirúrgica).
- Coagulación intravascular diseminada: (CID, coagulopatía de consumo, un padecimiento que representa riesgo de muerte debido a la coagulación importante de sangre con marcada coagulación en los vasos sanguíneos, lo cual ocasiona el consumo de los factores de coagulación en todo el organismo)
Cuando los resultados de los exámenes de laboratorio y/o los sistemas clínicos indican claramente que el paciente tiene daño hepático, existe un mayor riesgo de CID debido a la demora en la degradación de los factores de coagulación activados.
- Enfermedad coronaria, trombosis aguda y/o embolismo
En pacientes que presentan un diagnóstico tentativo o definitivo de enfermedad coronaria así como en el caso de pacientes con trombosis aguda y/o embolia, solamente se debe utilizar FEIBA en episodios de sangrado que representen riesgo de muerte para el paciente.

Incompatibilidades

Page 4 de 12

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

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.

Como para cualquier concentrado del factor de coagulación sanguínea, FEIBA no debe mezclarse con otros productos medicinales antes de su administración, ni ser diluido ya que esto podría deteriorar la eficacia y la seguridad del producto. Se aconseja enjuagar el acceso venoso común con solución salina isotónica antes de y después de la infusión de FEIBA.

Los factores de coagulación derivados del plasma pueden ser adsorbidos por las paredes internas de ciertos sistemas de inyección/perfusión, lo cual podría provocar la ineficacia del tratamiento. Por eso, se recomienda utilizar únicamente los sistemas de perfusión de plástico aprobados.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL USO DEL MEDICAMENTO

Advertencias

Incidentes trombóticos y tromboembólicos, inclusive coagulación intravascular diseminada (CID), trombosis venosa, embolia pulmonar, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral han ocurrido en el transcurso del tratamiento con FEIBA.

El riesgo de incidentes trombóticos y tromboembólicos puede verse incrementado con dosis de FEIBA elevadas. Muchos de los incidentes se producen con dosis superiores a 200 U/Kg/día o en pacientes que presentan otros factores de riesgo de incidentes tromboembólicos. Pacientes con CID (coagulación intravascular diseminada), enfermedad avanzada aterosclerótica, síndrome de aplastamiento, septicemia, o tratamiento concomitante con Factor VIIa recombinante pueden tener un riesgo mayor de desarrollar eventos trombóticos. Siempre hay que tomar en cuenta la eventual presencia de dichos factores de riesgo en pacientes que padecen hemofilia congénita o adquirida.

En las situaciones siguientes, FEIBA deberá administrarse únicamente cuando se crea que un tratamiento con el concentrado de factor de coagulación correspondiente no dará resultados, por ejemplo, debido a un título de inhibidores alto, sangrados, riesgo de sangrados que pongan en peligro la vida del paciente (por ejemplo, post-traumáticos o post-operatorios)

- Coagulación intravascular diseminada (CID): resultados serológicos y/o síntomas clínicos.
- Hepatopatía: el riesgo de CID en pacientes con insuficiencia hepática aumenta debido a la eliminación retardada de los factores de coagulación activados.
- Cardiopatías coronarias, trombosis aguda y/o embolia.

Quando se elaboran productos medicinales extraídos de sangre humana o plasma, se toman ciertas medidas para evitar la transmisión de infecciones a los pacientes. Dichas medidas incluyen la selección cuidadosa de donantes de sangre y plasma con el fin de excluir aquellos donantes que presenten riesgo de transmisión de infecciones, así como la evaluación de cada una de las donaciones y mezclas de plasma para detectar señales de virus o infección. Los fabricantes de estos productos también incluyen pasos en el procesamiento de sangre y plasma que pueden desactivar o eliminar virus. A pesar de esto, al administrar preparados a partir de sangre o plasma, no se puede excluir en su totalidad la posibilidad de transmisión de infecciones. Este también es el caso para virus desconocidos o virus emergentes u otro tipo de infecciones.

Las medidas que se toman son consideradas efectivas para virus encapsulados tales como el VIH, el virus de la Hepatitis B y C, y los virus no encapsulados como de la Hepatitis A y del parvovirus B19.

Se debe completar una adecuada vacunación (hepatitis A y B) en el caso de los pacientes que, ya sea periódicamente o en repetidas ocasiones, reciben productos obtenidos a partir del plasma humano, incluyendo Feiba. Se recomienda llevar un registro con el nombre y el número de lote de FEIBA cada vez que se reciba una dosis, con el fin de mantener un registro de los lotes utilizados.

Precauciones

Tal como sucede con cualquier producto plasmático administrado por vía intravenosa, existe la posibilidad de que se presenten reacciones de hipersensibilidad. Con el fin de poder reconocer una reacción alérgica lo más rápido posible, se debe informar a los pacientes acerca de los signos tempranos de hipersensibilidad, incluidos los siguientes: urticaria, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias y shock anafiláctico. En caso de ocurrencia de alguno o varios de estos

38

Original

síntomas, debe aconsejarse a los pacientes la interrupción del tratamiento y que de inmediato tomen contacto con su médico.

Las reacciones más leves pueden controlarse con la administración de antihistamínicos. En caso de estado de shock, el tratamiento deberá seguir las pautas específicas actuales.

Cuando se prevea una nueva exposición de pacientes con posible hipersensibilidad al producto, deberán sopesarse el beneficio esperado y el riesgo que dicha nueva exposición conlleve, teniendo en cuenta el tipo de hipersensibilidad conocida o sospechada (alérgica o no), e incluso la posibilidad de implementar un tratamiento correctivo y/o profiláctico, o con agentes terapéuticos alternativos.

FEIBA 500 y 1000 U contienen aproximadamente 80 mg de sodio (calculado) por frasco ampolla, FEIBA 2500 U contiene aproximadamente 200 mg de sodio (calculado) por frasco ampolla. Se debe tener un cuidado especial con los individuos que reciben una dieta con bajos niveles de sodio.

Control del tratamiento

No se debe exceder las dosis únicas de 100 U/Kg de peso corporal y las dosis diarias de 200 U/kg de peso corporal. Se debe controlar a los pacientes que reciben dosis únicas de 100 U/kg de peso corporal, en particular respecto del desarrollo de CID o síntomas de isquemia coronaria aguda. Solamente se deben administrar dosis elevadas de FEIBA siempre y cuando sea absolutamente necesario para detener el sangrado.

En el caso de producirse cambios clínicos significativos en la presión arterial, ritmo del pulso, dificultades respiratorias, dolor torácico y tos, se debe interrumpir la infusión inmediatamente y se deben tomar medidas de diagnóstico y terapéuticas adecuadas. Los resultados de laboratorio que evidencian CID son disminución de los niveles de fibrinógeno, disminución del recuento de plaquetas, y / o presencia de los productos de degradación fibrina / fibrinógeno (según sus siglas en inglés FDP).

Otras señales de CID incluyen: tiempo de trombina, tiempo de protrombina o TTPA significativamente prolongado.

En pacientes hemofílicos con inhibidores o en el caso de pacientes con inhibidores adquiridos a los factores VIII, IX y XI, el TTPA es prolongado por la enfermedad subyacente.

La administración de FEIBA a pacientes con inhibidores puede ocasionar un aumento anamnéstico inicial en los niveles de inhibidores. Después de la administración continuada de FEIBA, los inhibidores pueden disminuir con el tiempo. La información clínica que se ha publicado sugiere que la eficacia de FEIBA no disminuye.

Mientras reciben tratamiento con FEIBA, los pacientes hemofílicos con inhibidores o los pacientes con inhibidores adquiridos a los factores de coagulación pueden tener una mayor tendencia al sangrado y presentar un mayor riesgo de trombosis al mismo tiempo.

Pruebas de laboratorio y Eficacia clínica

Es posible que los análisis in vitro para controlar la eficacia, tales como TTPA, el tiempo de coagulación de sangre entera (TGSA) y los tromboelastogramas (TEG) no se correlacionen con el cuadro clínico. Por consiguiente, es posible que los intentos por normalizar estos valores aumentando la dosis de FEIBA no sean exitosos e incluso sean rechazados fuertemente debido al posible riesgo de desencadenar CID a través de una sobredosis.

Importancia del recuento de plaquetas

En el caso de presentar una respuesta inadecuada al tratamiento con FEIBA se recomienda realizar un recuento de plaquetas, dado que se considera necesario contar con un número suficiente de plaquetas cuya función esté intacta para lograr la eficacia de FEIBA.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados del uso combinado o secuencial de Feiba y Factor VIIa recombinante o antifibrinolíticos.

No se debe administrar FEIBA conjuntamente con antifibrinolíticos, tales como, por ejemplo el ácido tranexámico o el ácido epsilon-aminocaproico. En caso que el tratamiento con ambos productos sea necesario, se debe observar un intervalo de por lo menos seis (6) horas entre la administración de un producto y otro.

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

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.

En caso de uso concomitante de rFVIIa, de acuerdo con los datos in vitro y observaciones clínicas, podría ocurrir una potencial interacción (resultando potencialmente en eventos adversos tal como un evento trombótico).

Embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios clínicos sobre la seguridad de FEIBA cuando se utiliza durante el embarazo o la lactancia. Los estudios experimentales en animales son insuficientes para evaluar la seguridad con respecto al embarazo, el desarrollo del embrión, y/o desarrollo postnatal. Por eso, no existen estudios sobre reproducción animal con FEIBA.

El potencial riesgo para los seres humanos no ha sido estudiado.

El embarazo y el período de post-parto se caracterizan por un riesgo incrementado de trombosis, y varias complicaciones del embarazo se asocian a un riesgo incrementado de CID.

El médico deberá entonces evaluar cuidadosamente los potenciales riesgos y beneficios para cada paciente antes de prescribir FEIBA.

Los efectos de Feiba sobre la fertilidad no han sido establecidos.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No existen datos que demuestren un eventual efecto de FEIBA sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Feiba puede precipitar reacciones de hipersensibilidad tipo alérgicas que han incluido urticaria, angioedema, manifestaciones gastrointestinales, broncoespasmo y una caída en la presión sanguínea; estas reacciones pueden ser severas y sistémicas (p.ej. anafilaxis con urticaria y angioedema, broncoespasmo y shock circulatorio). Se han reportado otras reacciones debidas a la infusión, tales como escalofríos, fiebre e hipertensión.

REACCIONES ADVERSAS DE ESTUDIOS CLINICOS

Las reacciones adversas presentadas en esta sección han sido reportadas durante 2 estudios clínicos con Feiba para el tratamiento de episodios de sangrado en pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A y B e inhibidores a los factores VIII y IX. Un estudio también contempló pacientes con hemofilia adquirida e inhibidor al factor VIII (2 de 49).

Las reacciones adversas presentadas en la tabla fueron reportadas en los estudios originales de Feiba (Hilgartner 1983, 2003; Sjamsoedin LJ. et al.,1981) para el tratamiento de pacientes con episodios hemorrágicos en hemofilia A y B con inhibidores a los factores VIII y IX y el estudio randomizado, prospectivo profiláctico (090701) comparando profilaxis con tratamiento a demanda.

Reacciones Adversas de estudios clínicos			
Sistema Órgano Clase	Término preferido MedDRA	Frecuencia* Categoría	Relación de frecuencia (Porcentaje) n=36
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Aumento de los títulos de inhibidores (respuesta anamnésica)* ^a .	Desconocido	-
Trastornos generales y del sitio de administración (trastornos durante la inyección)	Escalofríos*	Desconocido	-
	Fiebre*	Desconocido	-
	Dolor en el pecho*	Desconocido	-
	Malestar en el pecho*	Desconocido	-
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad ^c	Común	1/36 (2,8)
Investigaciones	Positivo para antígeno de	Común	3/36 (8,3)



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

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
4/2010

0357

41

Original

	superficie de Hepatitis B ^c		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^c	Común	1/36 (2,8)
	Somnolencia [*]	Desconocido	-
	Mareo ^b	Común	1/36 (2,8)
	Disgeusia [*]	Desconocido	-
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Sarpullido ^c	Común	1/36 (2,8)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Disnea [*]	Desconocido	-
Trastornos gastrointestinales	Nausea [*]	Desconocido	-
Trastornos vasculares	Hipotensión ^c	Común	1/36 (2,8)

Nota: la frecuencia de eventos adversos está basada en la siguiente escala: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100 - < 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), raro ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$)

* Una estimación precisa de la relación de estas reacciones adversas no es posible a partir de los datos disponibles. Eventos adversos reportados en los estudios originales (Hilgartner 1983, 2003; Sjamsoedin LJ. et al., 1981) solamente.

a Aumento del título del inhibidor (respuesta anamnésica) [no un MedDRA PT] es el aumento de los títulos del inhibidor preexistente que ocurren luego de la administración de Feiba.

b EA reportados en los estudios originales (Hilgartner 1983, 2003; Sjamsoedin LJ. et al., 1981) y estudio de profilaxis (090701). La frecuencia mostrada es del estudio de profilaxis solamente.

c EA reportados del estudio de profilaxis (090701). La frecuencia mostrada es del estudio de profilaxis solamente.

La infusión o inyección intravenosa rápida pueden producir un dolor punzante y una sensación de adormecimiento en la cara y extremidades, así como también una caída de la presión arterial.

Cuando se supera la dosis diaria recomendada y/o se utiliza el producto por tiempo prolongado, pueden producirse incidentes tromboembólicos.

REACCIONES ADVERSAS POST COMERCIALIZACION

Las siguientes reacciones adversas se han reportado post-comercialización, listadas por MedDRA (versión 15.1), sistema órgano clase, luego por término preferido en orden de severidad, cuando sea posible.

Trastornos del sistema linfático y trastornos sanguíneos: Coagulación Intravascular Diseminada (CID).

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción anafiláctica.

Trastornos del sistema nervioso: Parestesia, derrame trombótico, derrame embólico

Trastornos cardiacos: Infarto de miocardio, taquicardia

Trastornos vasculares: Trombosis, trombosis venosa, trombosis arterial, hipertensión, enrojecimiento.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: embolia pulmonar, broncoespasmo, sibilancias, tos.

Trastornos gastrointestinales: Vómito, diarrea, malestar abdominal.

Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo: angioedema, urticaria, prurito.

Trastornos generales y dolencias en el sitio de la inyección: Dolor en el sitio de inyección, malestar general, sensación de calor.

SOBREDOSIS



Page 8 de 12

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

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.

El riesgo de eventos trombóticos y tromboembólicos (incluyendo CID, infarto de miocardio, trombosis venosa y embolismo pulmonar) puede ser incrementado con dosis altas de Feiba. Algunos de los eventos reportados ocurrieron con dosis superiores a 200 UI/kg o con pacientes con otros factores de riesgo para eventos tromboembólicos. Si se observan signos o síntomas de eventos trombóticos o tromboembólicos, se debe detener la infusión inmediatamente y se deben iniciar medidas diagnósticas y terapéuticas apropiadas.

INSTRUCCIONES PARA SU USO

Se debe reconstituir FEIBA justo antes de administrarlo.

La solución se debe utilizar inmediatamente después (ya que la preparación no contiene conservantes). No utilizar soluciones que estén turbias o contengan depósitos. La solución que no se utilice se debe eliminar en forma apropiada. Agitar delicadamente hasta que la totalidad del material se haya disuelto. Asegúrese que FEIBA se haya disuelto completamente. De lo contrario un número menor de unidades de FEIBA pasarán por el filtro del equipo.

Las soluciones turbias o con precipitados deben ser descartadas adecuadamente. No reutilice envases abiertos.

RECONSTITUCIÓN DEL POLVO CON SISTEMA DE AGUJAS:

Usar técnica aséptica a lo largo del procedimiento.

- 1- Llevar el vial que no ha sido abierto que contiene el solvente (agua estéril para Inyectables) a temperatura ambiente, por ej. calentándolo en un baño maría estéril durante varios minutos (máx. 37°C), si es necesario.
- 2- Retirar el capuchón protector del vial de FEIBA y el vial con solvente (fig. 1) y limpiar los tapones de goma de los dos viales.
- 3- Retirar la protección que cubre uno de los extremos de la aguja de transferencia provista torciéndola y presionándola (fig.2). Insertar la aguja expuesta al revés del tapón de goma del vial del solvente (fig. 3).
- 4- Retirar la protección que cubre la aguja del otro extremo de transferencia teniendo cuidado de no tocar el extremo expuesto.
- 5- Invertir el vial con solvente sobre el vial con concentrado e insertar el extremo libre de la aguja de transferencia a través del tapón de goma del vial con concentrado (fig. 4).
- 6- Desconectar los dos viales retirando la aguja del vial con concentrado (fig. 5). Suavemente agitar o rotar el vial con concentrado para acelerar la disolución.
- 7- Después de finalizar de la reconstitución completa del concentrado, insertar la aguja de aireación incluida en el envase (fig. 6) y cualquier espuma desaparecerá. Retirar la aguja de aireación.

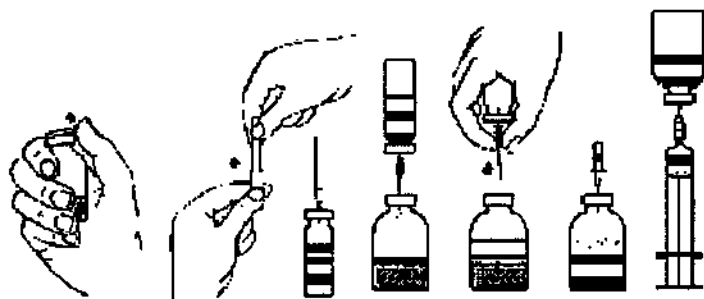


Fig. 1 Fig. 2 Fig. 3 Fig. 4 Fig.5 Fig. 6 Fig. 7

Instrucciones para la inyección / infusión:

[Handwritten signature]

- 1- Quitar la tapa protectora de la aguja filtro que viene en el empaque, girando y tirando, y ajustar la aguja en una jeringa descartable estéril. Llevar la solución hacia el interior de la jeringa (Figura 7)
- 2- Desconectar la aguja filtro de la jeringa e inyectar lentamente la solución por vía endovenosa con el dispositivo mariposa para inyección que viene en el empaque.

No exceder una velocidad de infusión / inyección de 2 U de FEIBA / kg de peso corporal por minuto

En caso de utilizar otros dispositivos diferentes a los suministrados con FEIBA, asegúrese de usar un filtro adecuado que tenga un tamaño de poro de por lo menos 149 µm.

RECONSTITUCIÓN DEL POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE CON BAXJECT II HI-FLOW:

El equipo es esterilizado por radiación gama

Solamente debe ser utilizado una vez

El equipo no contiene látex

Utilice técnica aséptica durante todo el procedimiento

- 1- Calentar el frasco ampolla del solvente (agua esterilizada para inyección) a temperatura ambiente (15° C - 25° C), por ejemplo mediante baño María, durante varios minutos (máximo 37° C), si es necesario.
- 2- Quitar las tapas protectoras de los frascos ampolla de FEIBA y solvente y limpiar los tapones de goma de ambos. Colocar los frascos ampolla sobre una superficie plana.
- 3- Abrir el envase del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow quitando la tapa de papel sin tocar el interior (Figura a). No extraer el dispositivo de su envase.
- 4- Voltear el envase e insertar la punta plástica clara a través del tapón del solvente (Figura b). Tomar el envase por su borde y extraer el dispositivo BAXJECT II Hi-Flow del envase (Figura c). No quitar la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow.
- 5- Fijado el dispositivo BAXJECT II Hi-Flow al frasco ampolla del solvente, invertir el sistema de modo tal que el frasco ampolla del solvente quede sobre la parte superior del dispositivo. Insertar la punta plástica púrpura a través del tapón del frasco ampolla de FEIBA: el vacío extraerá el solvente hacia el frasco ampolla de FEIBA (Figura d).
- 6- Remover, sin agitar todo el sistema, hasta que se haya disuelto todo el material. Asegurar que FEIBA se encuentra completamente disuelto, ya que de otra manera el material activo no atravesará el filtro del dispositivo.

Fig. a

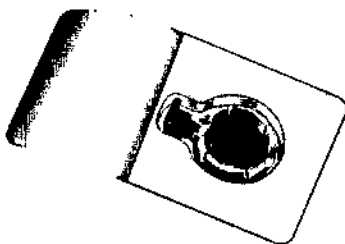


Fig. b

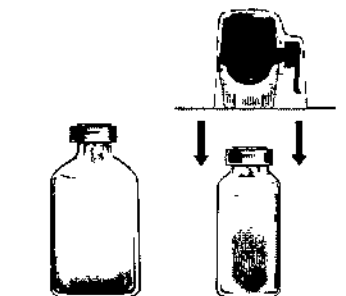
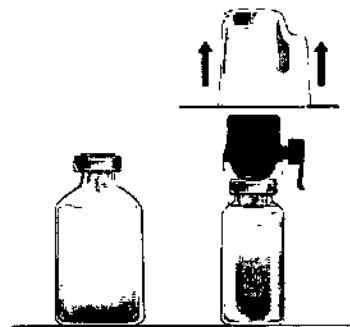


Fig. c



Instrucciones para la inyección / infusión:

- 1- Quitar la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Tomar la jeringa y conectarla al dispositivo BAXJECT II Hi-Flow de manera que quede bien ajustada (NO PERMITIR EL INGRESO DE AIRE EN LA JERINGA) (Figura e). Con el fin de asegurar una conexión ajustada entre la jeringa y el dispositivo BAXJECT II Hi-Flow, se recomienda usar una jeringa

- con conector tipo *luer* (gire la jeringa en la dirección de las agujas del reloj hasta la posición de tope cuando esté haciendo el montaje)
- 2- Invertir el sistema (con el frasco ampolla de FEIBA hacia arriba). Llevar la solución de FEIBA hacia la jeringa extrayendo LENTAMENTE el émbolo, asegúrese que la conexión entre el equipo BAXJECT II Hi-Flow y la jeringa se mantenga ajustada todo el tiempo mientras tira del émbolo (Figura f).
 - 3- Desconectar la jeringa.
 - 4- Si se forma espuma del producto en la jeringa, espere hasta que la espuma colapse. Inyectar lentamente la solución por vía intravenosa por medio de un equipo para inyección suministrado (o una jeringa descartable).

No exceder una velocidad de infusión / inyección de 2 U de FEIBA / kg de peso corporal por minuto.

Documente la administración del producto en la etiqueta autoadhesiva que viene en el empaque.

Fig. d



Fig. e

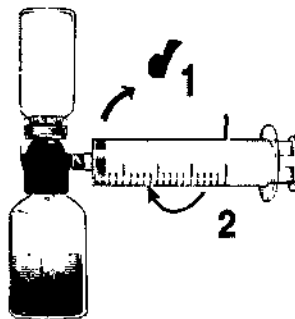
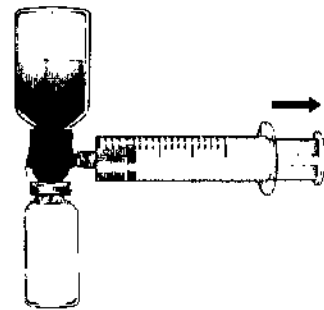


Fig. f



SOBREDOSIS

La sobredosis de FEIBA puede aumentar el riesgo de sufrir efectos indeseables tales como tromboembolia, CID o infarto de miocardio (ver "Precauciones").

Si se observan signos o síntomas de incidente trombótico o tromboembólico, interrumpir inmediatamente la administración y tomar las medidas de diagnóstico y terapéuticas específicas.

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

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

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

VIDA ÚTIL

FEIBA no se debe utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto reconstituido durante 3 horas a 20° C - 25° C.

Teniendo en cuenta los aspectos microbiológicos, se debe utilizar FEIBA inmediatamente después de la reconstitución. No refrigerar ni congelar el producto reconstituido. Si la solución lista para usar no se administra con rapidez, el usuario será responsable de las condiciones de almacenamiento y el tiempo.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL ALMACENAMIENTO

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

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Buenos Aires

0357

Original

45

Almacenar a 2° C- 8° C (heladera). No congelar.
 Almacenar en recipiente original para proteger al producto del efecto de la luz.
 Se puede almacenar a temperatura ambiente (máx. 25° C) dentro del período de vida útil durante un período de hasta 6 meses.
 No se dispone de datos sobre el efecto de un período de almacenamiento posterior (segundo) a 2° C- 8° C. No devolver FEIBA al refrigerador a continuación de su conservación a temperatura ambiente. El comienzo del almacenamiento a temperatura ambiente debe figurar en el envase.

NATURALEZA Y CONTENIDOS DEL RECIPIENTE

El polvo y el solvente de FEIBA se presentan en frascos ampolla (frasco ampolla de polvo: vidrio de cal sodada con tratamiento superficial, hidrolítico tipo II; frasco ampolla de solvente: vidrio de cal sodada con tratamiento superficial, hidrolítico tipo I) cerrados con tapones de goma de butilo y tapas protectoras.

El envase contiene:

- 1 frasco ampolla con tapón de goma, con FEIBA 500 U o 1000 U o 2500 U según corresponda – polvo para solución para administración intravenosa
- 1 frasco ampolla con tapón de goma, con 20 ml o 50 ml de agua esterilizada para inyección según corresponda
- 1 Conjunto de agujas (1 aguja para transferir, 1 aguja para airear, 1 aguja para filtrar), 1 jeringa descartable y 1 aguja con alas tipo mariposa ó 1 dispositivo Baxject II High-Flow – dispositivo de transferencia sin aguja diseñado para la transferencia y la mezcla de drogas contenidas en dos frascos ampolla a una jeringa, 1 jeringa descartable, 1 aguja descartable y 1 aguja mariposa con pinza (equipo alado para inyección).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
 Certificado N° 35.409
 Dirección Técnica: Cynthia Testolin, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado por:

Baxter AG, Viena, Austria.

Representado y distribuido en Argentina por:

Baxter Argentina S.A.

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

Fecha última revisión: __/__/__

ccsi: 20920130906

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

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