



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

DISPOSICIÓN Nº

1319

BUENOS AIRES, 24 FEB 2014

VISTO el Expediente Nº 1-47-19439-12-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

Que por las características que presenta el producto HEMAX NF / ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11, 7729/11 y 3397/12.



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

DISPOSICIÓN Nº

13119

Que a fojas 966 a 980 y 983/ 988 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación realizado en forma conjunta por las diferentes áreas de evaluación farmacéutica y biológica, pre-clínica y clínica de esta Administración Nacional, mediante el cual se concluye que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance riesgo-beneficio, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto HEMAX NF para la indicación solicitada.

Que asimismo, las mencionadas áreas técnicas, en el aludido informe, enumeran las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea "bajo receta"; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico desarrollada como similar a la especialidad medicinal tomada como referente deberá cumplir con las siguientes medidas de monitoreo post-comercialización: recopilación de las reacciones adversas e informes dirigidos a esta Administración incluyendo informes periódicos de actualización (PSUR) e informes expeditivos de reacciones a drogas. Se detectará el perfil de seguridad de la droga mediante la obtención de señales: pérdida de eficacia debido a generación de anticuerpos neutralizantes y aparición de manifestaciones de hipersensibilidad; Guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud y para el paciente; resumen del prospecto para el profesional de la salud que a los fines de su practicidad no debe exceder las 2 (dos) hojas; a los fines



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

DISPOSICIÓN Nº 1319

de garantizar la seguridad de los pacientes el patrocinante deberá presentar: informes de seguridad del producto incluyendo la causalidad y la relación con el fármaco en cuestión, dichos informes se deberán reportar 1 vez por año ante el Departamento de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME). Cada cambio del perfil de seguridad deberá reflejarse en un nuevo prospecto; notificación de los eventos adverso serios dentro del plazo de 15 días de producidos, 3) que resulta necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud Nº 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

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

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT Nº 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de



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

DISPOSICIÓN Nº 13119

comercialización, distribución, y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunos de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidos en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcrita, corresponde incluir al producto HEMAX NF / ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT Nº 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcritos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.



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

DISPOSICIÓN N°

1319

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma Biosidus S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial HEMAX NF y nombre genérico / ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2.1, será elaborada en la República Argentina con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados Proyectos de rótulos y Proyecto de prospectos obrantes a fojas 94 a 96 y 102 a 104; y a fojas 982 a 1017 respectivamente.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



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

DISPOSICIÓN N°

13119

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente y contar con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia.

ARTICULO 5°- Establécese que la firma Biosidus S.A. deberá cumplir con el plan de reporte activo de FVG aprobado por esta Administración Nacional.

ARTICULO 6° - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7° - Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTÍCULO 8°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 9°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos



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

DISPOSICIÓN N°

1319

y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-19439-12-3

DISPOSICIÓN N°

J

1319

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

HEMAX NF
Eritropoyetina Humana Recombinante

1319



Proyecto de Rótulos

HEMAX NF
ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE
2.000 U.I.
Solución Inyectable
Industria Argentina - Venta bajo receta
Código ATC: B03XA01

Presentación: Envases conteniendo 1 vial con solución inyectable

FORMULA

Cada ml de solución inyectable contiene:

| | |
|------------------------------------|-----------------------------|
| Eritropoyetina humana recombinante | 2.000 U.I. |
| Excipientes | Manitol |
| | Cloruro de Sodio |
| | Fosfato monobásico de sodio |
| | Fosfato dibásico de sodio |
| | dodecahidratado |
| | Albúmina Humana |
| | Agua para inyectables |

POSOLOGIA: Ver prospecto interno

LOTE N°

VENCIMIENTO:

NO CONGELAR.

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE PRESCRIBIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

SU ADMINISTRACIÓN DEBE SER SUPERVISADA POR EL MÉDICO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por:

BIOSIDUS S.A.

Administración: Constitución 4234, (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

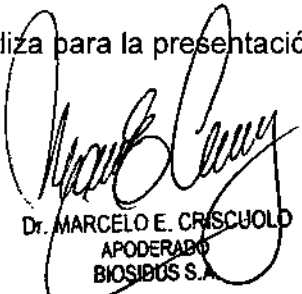
Planta: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Provincia de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari. Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

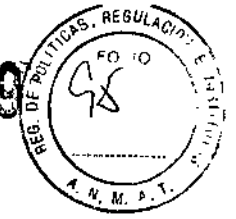
Certificado N°:

Nota: El mismo formato se utiliza para la presentación que contiene 5 y 10 viales.


Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

1319



HEMAX NF
Eritropoyetina Humana Recombinante

Proyecto de Rótulos

HEMAX NF
ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE
2.000 U.I.
Solución Inyectable
Industria Argentina - Venta bajo receta
Código ATC: B03XA01

Presentación: Envases conteniendo 1 vial con solución inyectable

FORMULA

Cada ml de solución inyectable contiene:

| | |
|------------------------------------|-----------------------------|
| Eritropoyetina humana recombinante | 2.000 U.I. |
| Excipientes | Manitol |
| | Cloruro de Sodio |
| | Fosfato monobásico de sodio |
| | Fosfato dibásico de sodio |
| | dodecahidratado |
| | Albúmina Humana |
| | Agua para inyectables |

POSOLOGIA: Ver prospecto interno

LOTE N°

VENCIMIENTO:

NO CONGELAR.

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE PRESCRIBIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

SU ADMINISTRACIÓN DEBE SER SUPERVISADA POR EL MÉDICO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por:

BIOSIDUS S.A.

Administración: Constitución 4234, (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

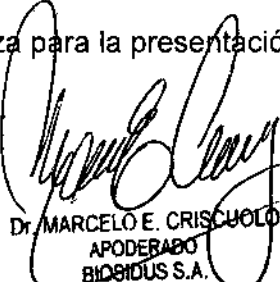
Planta: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Provincia de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari. Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Nota: El mismo formato se utiliza para la presentación que contiene 5 y 10 viales.


DR. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

HEMAX NF
Eritropoyetina Humana Recombinante



Proyecto de Rótulos

HEMAX NF
ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE
2.000 U.I.
Solución Inyectable
Industria Argentina - Venta bajo receta
Código ATC: B03XA01

Presentación: Envases conteniendo 1 vial con solución inyectable

FORMULA

Cada ml de solución inyectable contiene:

| | |
|------------------------------------|-----------------------------|
| Eritropoyetina humana recombinante | 2.000 U.I. |
| Excipientes | Manitol |
| | Cloruro de Sodio |
| | Fosfato monobásico de sodio |
| | Fosfato dibásico de sodio |
| | dodecahidratado |
| | Albúmina Humana |
| | Agua para inyectables |

POSOLOGIA: Ver prospecto interno

LOTE N°

VENCIMIENTO:

NO CONGELAR.

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE PRESCRIBIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

SU ADMINISTRACIÓN DEBE SER SUPERVISADA POR EL MÉDICO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por:

BIOSIDUS S.A.

Administración: Constitución 4234, (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

Planta: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Provincia de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari. Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Nota: El mismo formato se utiliza para la presentación que contiene 5 y 10 viales.

Dr. MARCELO E. CRISPUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

SENGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

13199



HEMAX NF
Eritropoyetina Humana Recombinante

Proyecto de Rótulos

HEMAX NF
ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE
4.000 U.I.
Solución Inyectable
Industria Argentina - Venta bajo receta
Código ATC: B03XA01

Presentación: Envases conteniendo 1 vial con solución inyectable

FORMULA

Cada ml de solución inyectable contiene:

| | |
|------------------------------------|-----------------------------|
| Eritropoyetina humana recombinante | 4.000 U.I. |
| Excipientes | Manitol |
| | Cloruro de Sodio |
| | Fosfato monobásico de sodio |
| | Fosfato dibásico de sodio |
| | dodecahidratado |
| | Albúmina Humana |
| | Agua para inyectables |

POSOLOGIA: Ver prospecto interno

LOTE N°

VENCIMIENTO:

NO CONGELAR.

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE PRESCRIBIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

SU ADMINISTRACIÓN DEBE SER SUPERVISADA POR EL MÉDICO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por:

BIOSIDUS S.A.

Administración: Constitución 4234, (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

Planta: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Provincia de Buenos Aires

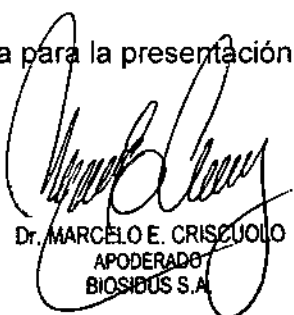
Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari. Farmacéutico.


Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Nota: El mismo formato se utiliza para la presentación que contiene 5 y 10 viales.

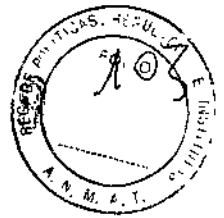
CV


Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

HEMAX NF
Eritropoyetina Humana Recombinante

11311



Proyecto de Rótulos

HEMAX NF
ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE
4.000 U.I.
Solución Inyectable
Industria Argentina - Venta bajo receta
Código ATC: B03XA01

Presentación: Envases conteniendo 1 vial con solución inyectable

FORMULA

Cada ml de solución inyectable contiene:

| | |
|------------------------------------|-----------------------------|
| Eritropoyetina humana recombinante | 4.000 U.I. |
| Excipientes | Manitol |
| | Cloruro de Sodio |
| | Fosfato monobásico de sodio |
| | Fosfato dibásico de sodio |
| | dodecahidratado |
| | Albúmina Humana |
| | Agua para inyectables |

POSOLOGIA: Ver prospecto interno

LOTE N°

VENCIMIENTO:

NO CONGELAR.

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE PRESCRIBIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

SU ADMINISTRACIÓN DEBE SER SUPERVISADA POR EL MÉDICO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por:

BIOSIDUS S.A.

Administración: Constitución 4234, (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

Planta: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Provincia de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Nota: El mismo formato se utiliza para la presentación que contiene 5 y 10 viales.

ES

Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

113119



HEMAX NF
Eritropoyetina Humana Recombinante

Proyecto de Rótulos

HEMAX NF
ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE
4.000 U.I.
Solución Inyectable
Industria Argentina - Venta bajo receta
Código ATC: B03XA01

Presentación: Envases conteniendo 1 vial con solución inyectable

FORMULA

Cada ml de solución inyectable contiene:

| | |
|------------------------------------|-----------------------------|
| Eritropoyetina humana recombinante | 4.000 U.I. |
| Excipientes | Manitol |
| | Cloruro de Sodio |
| | Fosfato monobásico de sodio |
| | Fosfato dibásico de sodio |
| | dodecahidratado |
| | Albúmina Humana |
| | Agua para inyectables |

POSOLOGIA: Ver prospecto interno

LOTE N°

VENCIMIENTO:

NO CONGELAR.

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE PRESCRIBIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

SU ADMINISTRACIÓN DEBE SER SUPERVISADA POR EL MÉDICO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por:

BIOSIDUS S.A.

Administración: Constitución 4234, (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

Planta: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Provincia de Buenos Aires

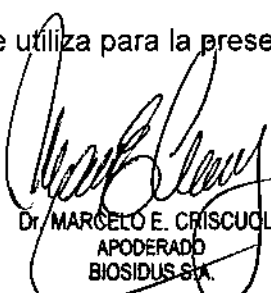
Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Nota: El mismo formato se utiliza para la presentación que contiene 5 y 10 viales.

CS


Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.



HEMAX NF

ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

2.000 U.I. / 4.000 U.I.

Solución Inyectable

Industria Argentina - Venta bajo receta

Código ATC: B03XA01

DESCRIPCION:

HEMAX NF es un medicamento que contiene epoetina alfa (eritropoyetina humana recombinante, r-HuEPO) como principio activo. La epoetina es una glicoproteína de 165 aminoácidos producida por técnicas de recombinación de ADN, obtenida a partir de una línea celular de mamífero genéticamente modificada. La epoetina posee un nivel máximo de pureza y es indistinguible de la eritropoyetina humana natural.

COMPOSICION:

Cada vial con solución contiene:

Principio Activo

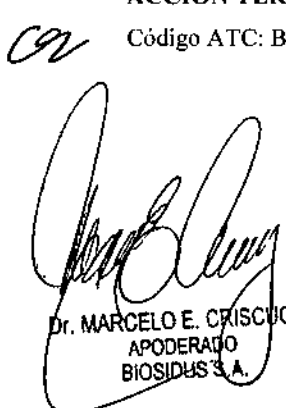
| | HEMAX NF 2000 U.I. | HEMAX NF 4.000 U.I. |
|------------------------------------|--------------------|---------------------|
| Eritropoyetina humana recombinante | 2000 U.I. | 4000 U.I. |

Excipientes:

| | | |
|---|---------|---------|
| Manitol | 25.0 mg | 25.0 mg |
| Cloruro de Sodio | 3.2 mg | 3.2 mg |
| Fosfato monobásico de sodio | 1.4 mg | 1.4 mg |
| Fosfato dibásico de sodio dodecahidratado | 4.0 mg | 4.0 mg |
| Albúmina Humana | 2.5 mg | 2.5 mg |
| Agua para inyectables | 1.00 ml | 1.00 ml |

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: B03XA01. Antianémico. Estimulante de la eritropoyesis.


Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.



INDICACIONES:

HEMAX NF está indicado para:

- Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica.

HEMAX NF está indicado en pacientes, tanto en aquéllos que están en diálisis como en los que no requieren diálisis, con el objetivo de elevar o mantener al nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, los pacientes con anemia sintomática que no se encuentran en diálisis deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dl para ser considerados aptos para el tratamiento con HEMAX NF.

HEMAX NF no debe ser utilizado como sustituto de una transfusión de emergencia en pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa.

- Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por VIH tratados con zidovudina.

HEMAX NF está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes infectados con el VIH, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

- Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.

En pacientes con neoplasias metastásicas no mieloides, HEMAX NF está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática ocasionada por la administración de quimioterapia.


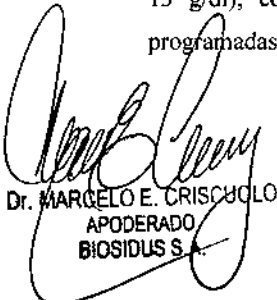
El tratamiento con epoetina ha demostrado reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que recibían quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses.

HEMAX NF no está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes. HEMAX NF no está indicado en pacientes que reciben tratamiento con productos hormonales, biológicos o radioterapia sin quimioterapia mielosupresora concomitante.

No está indicado el uso de HEMAX NF en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

- Reducción del número de transfusiones alogénicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas.

HEMAX NF está indicado en pacientes anémicos (hemoglobina mayor a 10 y menor o igual a 13 g/dl), con alto riesgo de presentar hemorragias perioperatorias, sometidos a cirugías programadas, no cardíacas ni vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas



Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SEPCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

71311



alogenicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo de necesitar transfusiones perioperatorias, por una probabilidad anticipada de una significativa pérdida de sangre. No está indicado para pacientes anémicos que serán donantes autólogos.

- Tratamiento de la anemia del prematuro.

HEMAX NF está indicado para el tratamiento de la anemia del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento entre 750 – 1.500 g y edad gestacional menor a 34 semanas.

FARMACOLOGIA CLINICA:

A) Mecanismo de Acción:

La eritropoyetina induce la eritropoyesis al estimular la división y diferenciación de progenitores eritropoyéticos en médula ósea, lo que resulta en un aumento de la masa globular y, en consecuencia, del hematocrito. La eritropoyetina también induce la liberación de reticulocitos desde médula ósea hacia torrente sanguíneo, donde maduran a eritrocitos.

La concentración normal de eritropoyetina endógena es de 10-30 mU/ml y está influenciada por los niveles de oxígeno a nivel tisular. Cuando los niveles de oxígeno tisular disminuyen, la concentración de eritropoyetina aumenta entre 100 y 1.000 veces. Esta situación también se observa en los pacientes anémicos.

B) Farmacocinética:

La epoetina alfa, principio activo de HEMAX NF, se administra por vía parenteral (subcutánea o intravenosa).

El incremento inicial en el recuento de reticulocitos se produce dentro de los 7 a 10 días posteriores a la administración.

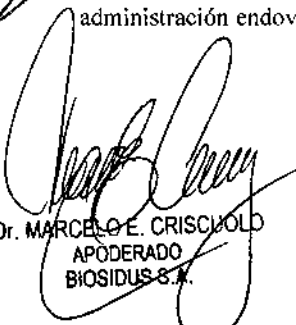
Se observan incrementos clínicamente significativos en el recuento de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina, generalmente, en las 2 a 6 semanas posteriores a la administración de epoetina alfa. El rango y extensión de la respuesta depende de la dosis y disponibilidad de las reservas de hierro.

La máxima concentración plasmática se logra luego de 15 minutos tras una dosis única intravenosa y entre las 5 a 24 horas posteriores a la administración por vía subcutánea de una única dosis. En este último caso, las concentraciones pico pueden mantenerse por 12 a 16 horas y presentar cantidades detectables durante por lo menos 24 horas luego de su administración.

La vida media de la epoetina alfa es de 4 a 13 horas tras su administración intravenosa o subcutánea. La vida media de eliminación es generalmente mayor luego de las primeras dosis que luego de dos o más semanas de tratamiento. En general, transcurridas 24 h los niveles plasmáticos de eritropoyetina regresan a su nivel basal. Luego de la administración subcutánea de epoetina, la concentración máxima de la droga se observa entre las 5 y 24 horas posteriores a la administración, y su declinación es más lenta.

En estudios efectuados sobre voluntarios adultos sanos, se observó que la vida media luego de la administración endovenosa es un 20 % menor que en los pacientes con insuficiencia renal. En un estudio

CV


Dr. MARCELO E. CRISCHOLD
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

efectuado en voluntarios sanos, se observó que la vida media de HEMAX NF administrada por vía subcutánea fue de $20,8 \pm 6,3$ horas.

Una vez interrumpido el tratamiento, el hematocrito puede comenzar a disminuir luego de 2 semanas.

USO TERAPEUTICO Y POSOLOGIA:

A) Tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica:

La insuficiencia renal crónica es un cuadro clínico en el que se observa una progresiva disminución de la función renal en forma irreversible. El tratamiento con epoetina ha demostrado estimular la eritropoyesis en los pacientes con anemia e insuficiencia renal, requieran o no diálisis. La primera evidencia de la estimulación de la eritropoyesis es el aumento de los reticulocitos a los 8 días de haber iniciado el tratamiento; posteriormente, durante 2° y 6° semanas, se observa el aumento de la hemoglobina y el hematocrito. La velocidad y magnitud de este aumento dependen de la dosis inicial de epoetina alfa, los niveles basales de hematocrito y hemoglobina, las reservas de hierro y las situaciones clínicas que pueden provocar resistencia al tratamiento (estados inflamatorios, infecciosos, etc.).

Antes del inicio del tratamiento con HEMAX NF deben descartarse otras causas de anemia (ej., déficit de ácido fólico o vitamina B₁₂) y corregir factores concomitantes que puedan agravar la anemia, en especial el déficit de hierro. Por lo tanto, deben realizarse estudios del metabolismo del hierro que incluyan ferremia, capacidad total de saturación y porcentaje de saturación de la transferrina, y ferritina sérica. Se recomienda que los pacientes tengan una saturación de transferrina mayor al 20 % y más de 100 ng/dL de ferritina antes de iniciar el tratamiento con HEMAX NF. Los niveles de hierro deben ser monitoreados y mantenidos en valores adecuados durante el tratamiento con epoetina.

La tensión arterial debe controlarse previo al tratamiento, y monitorearse estrictamente durante el mismo.

La dosis inicial recomendada en pacientes adultos en hemodiálisis es de 50 UI/Kg/dosis por vía i.v. o de 40 UI/Kg/dosis vía s.c., tres veces por semana. Luego de cuatro semanas de tratamiento, la dosis debe modificarse de acuerdo al aumento alcanzado en los niveles de hemoglobina:

- a) Si el aumento es de 1 g/dl o mayor: continuar con la misma dosis.
- b) Si el aumento es inferior a 1 g/dl: aumentar la dosis, en incrementos de 25 UI/Kg/dosis.

La dosis máxima sugerida es de 300 UI/Kg tres veces por semana.


Una vez alcanzado el valor deseado, se puede reducir la dosis en un 30% y pasar a la vía s.c. si es que el paciente había iniciado tratamiento por vía i.v. La dosis de mantenimiento debe ser individualizada para cada paciente. El 10% de los pacientes en diálisis requiere 25 UI/Kg/dosis tres veces por semana, y otro 10% requiere 200 UI/Kg/dosis tres veces por semana; la dosis promedio de mantenimiento es de 75 UI/Kg/dosis tres veces por semana.

Los ajustes de dosis deben efectuarse a intervalos no menores de 4 semanas, ya que la respuesta al cambio de dosis se evidencia luego de 2 a 6 semanas.

Los pacientes con insuficiencia renal que no requieren diálisis responden al tratamiento de igual manera que los que están en diálisis. Las dosis recomendadas están entre 75 y 100 UI/Kg/semana; se recomienda usar la vía s.c.

En pacientes pediátricos la dosis inicial recomendada es igual a la de los adultos. La dosis de mantenimiento depende del tamaño corporal. Las dosis usadas habitualmente, en administración tres


Dr. MARCELO E. CRISCILO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

1311



veces por semana, son: a) peso inferior a 10 kg: 75 a 150 UI/Kg/dosis; b) peso entre 10 y 30 kg: 60 a 150 UI/Kg/dosis; c) peso superior a 30 kg: 30 a 100 UI/Kg/dosis. La dosis debe reducirse gradualmente hasta el valor más bajo que permita mantener hematocrito y hemoglobina en los niveles deseados.

B) Pacientes infectados por el virus VIH tratados con zidovudina:

HEMAX NF reduce el requerimiento transfusional y aumenta el hematocrito en los pacientes VIH positivos tratados con zidovudina, dando como resultado un aumento significativo en la calidad de vida. Los pacientes con niveles de eritropoyetina endógena inferiores a 500 mU/ml responden mejor al tratamiento, por lo que se recomienda realizar un dosaje de eritropoyetina previo al mismo.

La dosis inicial recomendada es de 100 UI/Kg/dosis en adultos y 150 UI/Kg/dosis en niños, tres veces por semana, por vía i.v ó s.c durante 8 semanas. La respuesta puede evaluarse a las 4 semanas de tratamiento. En caso de no obtenerse una respuesta satisfactoria, esta dosis se puede incrementar de a 50 UI/Kg hasta un máximo de 300 UI/Kg tres veces por semana.

La respuesta al tratamiento con epoetina alfa puede disminuir en presencia de infecciones o episodios inflamatorios.

Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración de HEMAX NF puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%. La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados.

C) Anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

En esta población de pacientes, la epoetina aumenta el hematocrito y reduce las necesidades transfusionales entre el 1^o y el 4^o mes de tratamiento.

Existen dos regímenes de administración de HEMAX NF que pueden emplearse:

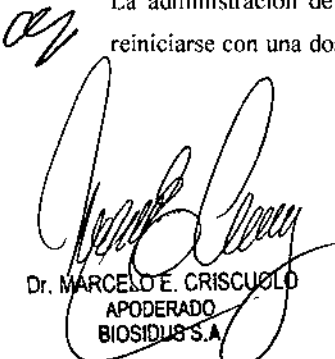
a) *Administración tres veces por semana:* La dosis inicial recomendada es de 150 U/Kg/dosis tres veces por semana por vía s.c. En caso de no obtenerse respuesta a las 8 semanas, la dosis se puede aumentar de a 50 U/Kg/dosis hasta un máximo de 300 U/Kg/dosis tres veces por semana. Si la hemoglobina llega a 12 g/dl o aumenta más de 1 g/dl en un período de 2 semanas, reducir la dosis en un 25%.


Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%. La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados.

En el caso de pacientes pediátricos cuyas edades oscilan entre los 6 meses y 18 años, las dosis reportadas fueron de 25 a 300 UI/Kg i.v o s.c, tres a siete veces por semana.

b) *Administración en dosis única semanal:* La dosis inicial en adultos es de 40.000 UI, vía s.c., una vez por semana. Si luego de 4 semanas la hemoglobina no aumentó 1g /dl, en ausencia de transfusión, la dosis de HEMAX NF debe aumentarse a 60.000 UI. Si el tratamiento con HEMAX NF produce una respuesta rápida, por ejemplo un aumento de hemoglobina mayor de 1 g/dl en un período de 2 semanas, la dosis debe reducirse en un 25%.

La administración de HEMAX NF debe interrumpirse si el valor de hemoglobina excede 13 g/dl, y reiniciarse con una dosis reducida en un 25% cuando la hemoglobina haya descendido a un nivel inferior


Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

a 12 g/dl. Discontinuar el tratamiento aproximadamente a las 4 semanas de haber terminado la quimioterapia.

Si los pacientes no han respondido satisfactoriamente a la dosis semanal de 60.000 UI luego de 4 semanas, es poco probable que respondan a dosis mayores de HEMAX NF.

En pacientes pediátricos se han utilizado dosis semanales de 10.000 a 20.000 UI.

D) Transfusión autóloga:

En pacientes con cirugía electiva (cadera, rodilla, etc.) en programa de autotransfusión se demostró que la utilización de epoetina alfa permite reducir la necesidad de transfusiones alogeneicas. La principal variable predictiva de respuesta al tratamiento es el valor de hemoglobina previo a la cirugía; los pacientes con niveles entre 10 y 13 g/dl son los que más se benefician con esta terapia. La dosis inicial es de 300 UI/Kg/día por vía s.c., comenzando 10 días antes de la cirugía y continuando hasta 4 días posteriores a la misma. Como esquema alternativo, puede administrarse en dosis únicas semanales de 600 UI/Kg vía s.c., los días 21, 14 y 7 previos a la cirugía y la cuarta dosis el día de la cirugía.

Todos los pacientes deben recibir un suplemento de hierro adecuado, cuya administración deberá iniciarse a más tardar al comienzo del tratamiento con HEMAX NF y continuar durante todo el curso del mismo.

E) Anemia del prematuro:

El uso de HEMAX NF en la anemia del prematuro reduce los requerimientos transfusionales, medidos tanto en el número de pacientes transfundidos como en el volumen de sangre transfundido.

La dosis recomendada es de 250 UI/Kg tres veces por semana, por vía s.c., a partir de la segunda semana de vida y durante ocho semanas.

CONTRAINDICACIONES:

HEMAX NF está contraindicada en pacientes con:

1. Hipertensión arterial no controlada.
2. Aplasia pura de serie roja luego de tratamiento previo con epoetina.
3. Hipersensibilidad conocida a la albúmina humana.
4. Hipersensibilidad conocida a productos derivados de líneas celulares de mamíferos.

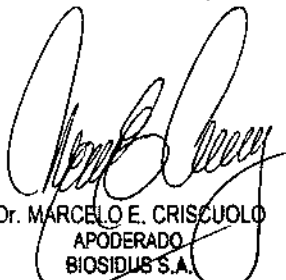
REACCIONES ADVERSAS

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

a) Hipertensión arterial:

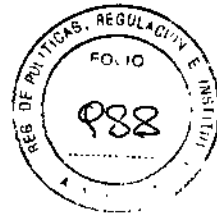
Más del 80 % de los pacientes en hemodiálisis tienen antecedentes de hipertensión arterial. Cuando se inicia el tratamiento con epoetina alfa debe controlarse estrictamente la tensión arterial de los pacientes y adecuarse los tratamientos antihipertensivos así como también las restricciones alimentarias. El 25 % de los pacientes que reciben epoetina alfa sufren un aumento de la tensión arterial, requiriendo ajustes en la medicación antihipertensiva. Existe una probable relación entre la velocidad de aumento del hematocrito

as


 Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
 APODERADO
 BIOSIDUS S.A.


 SERGIO CECCHIARI
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 BIOSIDUS S.A.

1379



y la exacerbación de la tensión arterial, por lo que se recomienda reducir la dosis de HEMAX NF si el hematocrito aumenta más de 4 puntos durante un período de 2 semanas.

b) Aplasia pura de células rojas

Dado que la epoetina alfa es una proteína, algunos pacientes pueden producir anticuerpos contra HEMAX NF. Algunos casos de aplasia pura de la serie roja se han asociado con anticuerpos neutralizantes contra productos que contenían epoetina alfa. Todos los enfermos padecían de insuficiencia renal y recibían la droga por vía subcutánea. Dichos pacientes no podrán recibir HEMAX NF, ni ningún otro producto que contenga epoetina.

c) Eventos trombóticos:

Se ha reportado un aumento de fenómenos trombóticos en pacientes en diálisis con patología cardiovascular evidente que recibieron epoetina alfa. Éstos consistieron en trombosis de la fístula arterio-venosa, infarto agudo de miocardio y otros. Los eventos trombóticos se observaron en pacientes asignados a alcanzar valores de hematocrito mayores de 40 %. Asimismo, este grupo tuvo aumento de la mortalidad.

Durante la diálisis los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de heparina para prevenir la trombosis de la fístula.

Los niveles de hemoglobina mayores que 12 g/dL pueden ser asociados con un riesgo mayor de eventos cardiovasculares.

d) Convulsiones:

En ensayos clínicos con epoetina alfa se observó que 2,5 % de pacientes adultos en diálisis tratados sufrieron convulsiones, generalmente asociadas a crisis de hipertensión arterial. Debe controlarse estrictamente la tensión arterial antes y durante el tratamiento. La epoetina alfa deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes convulsivos.

Pacientes infectados con VIH tratados con zidovudina:

A diferencia de los pacientes con insuficiencia renal, en este grupo no se ha reportado exacerbación de la hipertensión arterial, convulsiones ni eventos trombóticos.

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia:

Se ha observado una mayor incidencia de episodios trombóticos e incremento de mortalidad en pacientes con cáncer de mama que recibían quimioterapia, asignadas a tratamiento con epoetina alfa con el objetivo de mantener niveles elevados de hemoglobina (12 a 14 g/dl).

Albúmina (humana)

HEMAX NF contiene albúmina, un derivado de la sangre humana. El riesgo de transmisión de enfermedades virales es extremadamente remoto, basado en los procesos de obtención de la albúmina y de manufactura del producto. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Dr.

Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

también es considerado remoto. No han sido identificados casos de transmisión de enfermedades virales por albúmina.

La tabla que sigue enumera las reacciones adversas que suelen requerir atención médica:

| PATOLOGÍA DE BASE | INCIDENCIA | EFFECTOS ADVERSOS |
|---|----------------|--|
| Insuficiencia Renal Crónica | Frecuente | Hipertensión arterial, cefalea, edema, lumbalgia, policitemia, complicaciones trombóticas, fiebre, hiperkalemia, dificultad respiratoria, taquicardia, convulsiones, artralgias. |
| | Poco frecuente | Erupción (<i>rash</i>) cutánea, urticaria, peritonitis. Aplasia pura de células rojas |
| Cáncer en tratamiento con quimioterapia | Frecuente | Edema, fiebre. |
| Infección por VIH en tratamiento con zidovudina | Frecuente | Fiebre, cefalea, erupción (<i>rash</i>) cutánea, urticaria |
| | Poco frecuente | Convulsiones |
| Cirugía programada | Frecuente | Trombosis venosa profunda, edema, fiebre, cefalea, hipertensión arterial, erupción (<i>rash</i>) cutánea, urticaria, infección del tracto urinario |

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas que suelen requerir atención médica sólo en caso de que se prolonguen en el tiempo o interfieran en la actividad diaria:

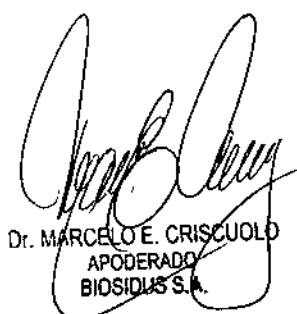
| PATOLOGÍA DE BASE | EFFECTOS ADVERSOS |
|---|---|
| Insuficiencia Renal Crónica | Reacción local en el sitio de aplicación, artralgia, astenia, síndrome simil-influenza, mialgias, constipación. |
| Cáncer en tratamiento con quimioterapia | Diarrea, náuseas, vómitos (muy frecuentes), fatiga, astenia, parestesias. |
| Infección por VIH en tratamiento con zidovudina | Reacción local en el sitio de aplicación, astenia, fatiga |
| Cirugía programada | Reacción local en el sitio de aplicación, urticaria, ansiedad, constipación, dispepsia, insomnio |
| Anemia del prematuro | Trombocitosis (recuento plaquetario $> 500 \times 10^9/L$) |

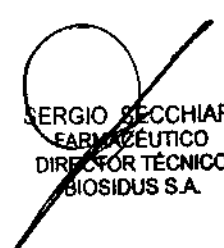
ADVERTENCIAS:

Insuficiencia renal

En dos estudios clínicos los pacientes experimentaron mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares serios cuando se les administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis, buscando mayores niveles de hemoglobina en comparación a valores menores (13,5 vs 11,3 g/dl; 14 vs 10 g/dl). Se recomienda individualizar la dosis con el objetivo de alcanzar y mantener los niveles de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

Pacientes con diagnóstico de cáncer


Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis acortó la sobrevida general y/o incrementó el riesgo de progresión tumoral o recurrencia en estudios clínicos en pacientes con cáncer de mama, de cabeza y cuello, linfoides, de pulmón (de células no-pequeñas) y cervicales.

Para minimizar estos riesgos, al igual que el riesgo de eventos serios cardiovasculares, se recomienda utilizar la dosis más baja para evitar la transfusión sanguínea. Con el objetivo de minimizar los riesgos mencionados el nivel de hemoglobina no debe superar los 12 g/dl.

Se recomienda utilizar sólo para el tratamiento de anemia asociada a quimioterapia mielosupresora concomitante y discontinuar su uso luego de haber completado el ciclo de quimioterapia.

No se recomienda utilizar eritropoyetinas en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

Pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis en forma preoperatoria para reducir el número de transfusiones alogeneicas

Se ha reportado una mayor incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis sin anticoagulación profiláctica. La profilaxis anticoagulante debe ser considerada cuando se indique un agente estimulante de la eritropoyesis para reducir el número de transfusiones alogeneicas.

PRECAUCIONES:

Inmunogenicidad

Al igual que para todo producto que se administre por vía parenteral, debe tenerse precaución por eventuales reacciones alérgicas que pudieran manifestarse luego de la administración de HEMAX NF. En los estudios clínicos se han reportado reacciones alérgicas menores y transitorias. No se observaron reacciones anafilácticas o reacciones alérgicas serias con el uso de epoetina alfa.

Hematología:

Se ha comunicado exacerbación de la porfiria en pacientes en diálisis tratados con epoetina alfa. Si bien este evento no se observa con frecuencia, deberá tenerse en cuenta en pacientes con antecedentes de porfiria.

Pérdida o disminución de la respuesta:

En pacientes que estén recibiendo dosis de mantenimiento y manifiesten disminución o pérdida de la respuesta a la epoetina alfa deben descartarse las siguientes causas:

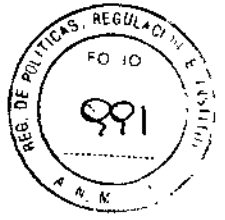
1. Déficit de hierro
2. Infección, inflamación o neoplasia.
3. Pérdida de sangre oculta por materia fecal.
4. Disfunción de la médula ósea por patología hematológica asociada (talasemia, mielodisplasia, etc.)
5. Hemólisis
6. Intoxicación por aluminio
7. Déficit de vitamina B12 o ácido fólico

CV

 DR. MARCELO E. CRISCUOLO
 APODERADO
 BIOSIDUS S.A.

SERGIO SECCHIARI
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 BIOSIDUS S.A.

1319



8. Fibrosis quística

9. Aplasia pura de la serie roja

Suplemento de hierro:

Los requerimientos de hierro pueden incrementarse si los depósitos de hierro existentes fueron empleados para la eritropoyesis y en algunos pacientes puede ser necesaria un suplemento de hierro. En algunos pacientes, la suplementación de hierro por vía oral puede ser insuficiente y requerir la administración de hierro sacarato por vía intravenosa.

Interacciones con otras drogas:

No hay evidencias de interacciones entre HEMAX NF y otras drogas.

Carcinogénesis y mutagénesis:

El potencial carcinogénico de HEMAX NF no ha sido evaluado. La epoetina alfa no induce mutaciones genéticas en bacterias ni aberraciones cromosómicas en células de mamíferos.

Fertilidad:

En ratas tratadas con dosis de 100 a 500 UI/kg de epoetina alfa por vía endovenosa, se observó una tendencia a un leve aumento en el número de abortos.

Embarazo: – FDA Categoría C

No hay suficientes estudios sobre el uso de HEMAX NF durante el embarazo, por tal motivo este producto sólo debe usarse en caso que se juzgue que el beneficio a obtener justifique el potencial riesgo para el feto. En ratas preñadas se observó aumento de las pérdidas fetales. En conejos tratados con dosis de 500 UI/Kg no se observó ningún efecto adverso.

Lactancia:

La eritropoyetina humana es un componente normal de la leche, aunque su papel en la misma no está claro. Se desconoce si HEMAX NF es excretada en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan por leche materna, debe tenerse precaución en las mujeres que estén amamantando si reciben HEMAX NF.

Uso Pediátrico:

Si bien se han realizado múltiples estudios en recién nacidos, lactantes y niños mayores, demostrando que HEMAX NF es efectivo y seguro para la prevención y el tratamiento de la anemia, no se ha establecido aún la seguridad de este producto a largo plazo.

Controles de laboratorio:

Luego de iniciado el tratamiento, deberá controlarse la hemoglobina o el hematocrito 2 veces por semana hasta alcanzar el valor buscado (10 a 12 g/dl, ó 30 a 36 %, respectivamente). Una vez alcanzado ese valor

cr

Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

deberán efectuarse controles semanales, durante cuatro semanas, para determinar si el mismo se mantiene estable. Posteriormente la determinación se hará a intervalos regulares.

Los recuentos de plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos y la determinación de la concentración de hemoglobina deberán realizarse en forma regular (cada 4 semanas). Se ha descrito moderado aumento del número de plaquetas en pacientes tratados con HEMAX NF, no significativos desde el punto de vista clínico.

En pacientes con insuficiencia renal crónica deberán controlarse regularmente los valores de urea, creatinina, potasio, fósforo y ácido úrico, ya que se han observado discretos aumentos de los valores de estos parámetros tanto en pacientes sometidos a diálisis como en aquellos en prediálisis.

Dieta:

Al aumentar el hematocrito, se observa una mejoría en el apetito. Por esta razón la ingesta de alimentos en los pacientes en tratamiento con HEMAX NF suele aumentar. En estas circunstancias debe tenerse cautela con los valores de potasio, ya que pueden aumentar como consecuencia de la mayor ingesta de alimentos.

Manejo de la diálisis:

El tratamiento con HEMAX NF provoca un aumento del hematocrito con disminución del volumen plasmático que puede afectar la eficacia de la diálisis. Deben realizarse ajustes de la diálisis para impedir el aumento de los valores de urea, fósforo, potasio y creatinina.

En algunas ocasiones, puede ser necesario aumentar la dosis de heparina durante la diálisis para prevenir la obstrucción de la fístula.


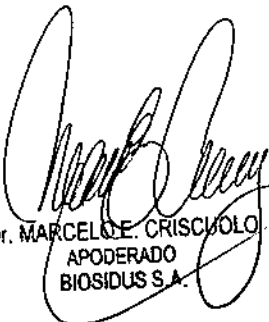
SOBREDOSIS:

No se ha definido aún la dosis máxima de HEMAX NF que se puede administrar ya sea en bolo o en infusión. Se han utilizado dosis de hasta 1.500 U/Kg tres veces por semana o hasta 60.000 UI/semana en adultos sin encontrarse efectos tóxicos directos. El tratamiento con HEMAX NF puede provocar poliglobulia y los pacientes pueden referir síntomas relacionados a la misma, como cefalea, somnolencia, acúfenos, mareos, etc. Ante esta situación se sugiere realizar una flebotomía con el fin de reducir el hematocrito.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1, 5 y 10 viales con 1 ml de solución inyectable.

Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.



SERGIO SEGHIARI
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

11371 9



FORMA DE CONSERVACION

Conservar entre 2° y 8° C

NO CONGELAR.

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE PRESCRIBIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

SU ADMINISTRACIÓN DEBE SER SUPERVISADA POR EL MÉDICO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por:

BIOSIDUS S.A.

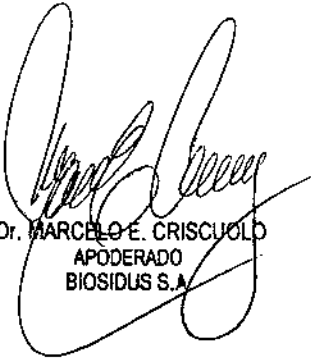
Administración: Constitución 4234, (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

Planta: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Provincia de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Fecha de la última revisión autorizada de prospecto:

cr

Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

1319



Proyecto de Prospecto

HEMAX NF

ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

2.000 U.I. / 4.000 U.I.

Solución Inyectable

Industria Argentina - Venta bajo receta

Código ATC: B03XA01

DESCRIPCION:

HEMAX NF es un medicamento que contiene epoetina alfa (eritropoyetina humana recombinante, r-HuEPO) como principio activo. La epoetina es una glicoproteína de 165 aminoácidos producida por técnicas de recombinación de ADN, obtenida a partir de una línea celular de mamífero genéticamente modificada. La epoetina posee un nivel máximo de pureza y es indistinguible de la eritropoyetina humana natural.

COMPOSICION:

Cada vial con solución contiene:

Principio Activo

| | HEMAX NF 2000 U.I. | HEMAX NF 4.000 U.I. |
|------------------------------------|--------------------|---------------------|
| Eritropoyetina humana recombinante | 2000 U.I. | 4000 U.I. |

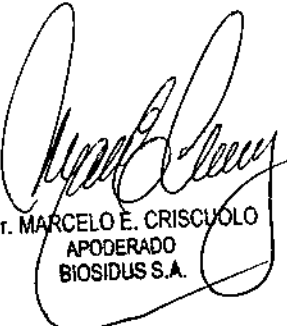
Excipientes:

| | | |
|---|---------|---------|
| Manitol | 25.0 mg | 25.0 mg |
| Cloruro de Sodio | 3.2 mg | 3.2 mg |
| Fosfato monobásico de sodio | 1.4 mg | 1.4 mg |
| Fosfato dibásico de sodio dodecahidratado | 4.0 mg | 4.0 mg |
| Albúmina Humana | 2.5 mg | 2.5 mg |
| Agua para inyectables | 1.00 ml | 1.00 ml |

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: B03XA01. Antianémico. Estimulante de la eritropoyesis.

CG


 Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
 APODERADO
 BIOSIDUS S.A.


 SERGIO SERCHIARI
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 BIOSIDUS S.A.

013/1

**INDICACIONES:**

HEMAX NF está indicado para:

- Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica.

HEMAX NF está indicado en pacientes, tanto en aquéllos que están en diálisis como en los que no requieren diálisis, con el objetivo de elevar o mantener al nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, los pacientes con anemia sintomática que no se encuentran en diálisis deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dl para ser considerados aptos para el tratamiento con HEMAX NF.

HEMAX NF no debe ser utilizado como sustituto de una transfusión de emergencia en pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa.

- Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por VIH tratados con zidovudina.

HEMAX NF está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes infectados con el VIH, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

- Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.

En pacientes con neoplasias metastásicas no mieloides, HEMAX NF está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática ocasionada por la administración de quimioterapia.

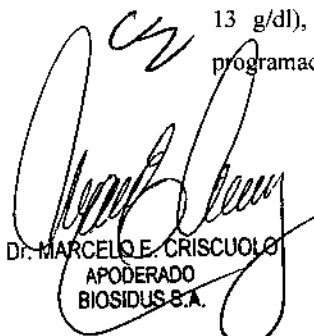
El tratamiento con epoetina ha demostrado reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que recibían quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses.


HEMAX NF no está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes. HEMAX NF no está indicado en pacientes que reciben tratamiento con productos hormonales, biológicos o radioterapia sin quimioterapia mielosupresora concomitante.

No está indicado el uso de HEMAX NF en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

- Reducción del número de transfusiones alogéneas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas.

HEMAX NF está indicado en pacientes anémicos (hemoglobina mayor a 10 y menor o igual a 13 g/dl), con alto riesgo de presentar hemorragias perioperatorias, sometidos a cirugías programadas, no cardíacas ni vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas


DR. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

1319



alogenicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo de necesitar transfusiones perioperatorias, por una probabilidad anticipada de una significativa pérdida de sangre. No está indicado para pacientes anémicos que serán donantes autólogos.

- Tratamiento de la anemia del prematuro.

HEMAX NF está indicado para el tratamiento de la anemia del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento entre 750 – 1.500 g y edad gestacional menor a 34 semanas.

FARMACOLOGIA CLINICA:

A) Mecanismo de Acción:

La eritropoyetina induce la eritropoyesis al estimular la división y diferenciación de progenitores eritropoyéticos en médula ósea, lo que resulta en un aumento de la masa globular y, en consecuencia, del hematocrito. La eritropoyetina también induce la liberación de reticulocitos desde médula ósea hacia torrente sanguíneo, donde maduran a eritrocitos.

La concentración normal de eritropoyetina endógena es de 10-30 mU/ml y está influenciada por los niveles de oxígeno a nivel tisular. Cuando los niveles de oxígeno tisular disminuyen, la concentración de eritropoyetina aumenta entre 100 y 1.000 veces. Esta situación también se observa en los pacientes anémicos.

B) Farmacocinética:

La epoetina alfa, principio activo de HEMAX NF, se administra por vía parenteral (subcutánea o intravenosa).

El incremento inicial en el recuento de reticulocitos se produce dentro de los 7 a 10 días posteriores a la administración.

Se observan incrementos clínicamente significativos en el recuento de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina, generalmente, en las 2 a 6 semanas posteriores a la administración de epoetina alfa. El rango y extensión de la respuesta depende de la dosis y disponibilidad de las reservas de hierro.

La máxima concentración plasmática se logra luego de 15 minutos tras una dosis única intravenosa y entre las 5 a 24 horas posteriores a la administración por vía subcutánea de una única dosis. En este último caso, las concentraciones pico pueden mantenerse por 12 a 16 horas y presentar cantidades detectables durante por lo menos 24 horas luego de su administración.

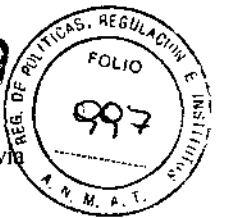
La vida media de la epoetina alfa es de 4 a 13 horas tras su administración intravenosa o subcutánea. La vida media de eliminación es generalmente mayor luego de las primeras dosis que luego de dos o más semanas de tratamiento. En general, transcurridas 24 h los niveles plasmáticos de eritropoyetina regresan a su nivel basal. Luego de la administración subcutánea de epoetina, la concentración máxima de la droga se observa entre las 5 y 24 horas posteriores a la administración, y su declinación es más lenta.

En estudios efectuados sobre voluntarios adultos sanos, se observó que la vida media luego de la administración endovenosa es un 20 % menor que en los pacientes con insuficiencia renal. En un estudio

Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

~~SERGIO SEZCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.~~

11/3/11 9



efectuado en voluntarios sanos, se observó que la vida media de HEMAX NF administrada por vía subcutánea fue de $20.8 \pm 6,3$ horas.

Una vez interrumpido el tratamiento, el hematocrito puede comenzar a disminuir luego de 2 semanas.

USO TERAPEUTICO Y POSOLOGIA:

A) Tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica:

La insuficiencia renal crónica es un cuadro clínico en el que se observa una progresiva disminución de la función renal en forma irreversible. El tratamiento con epoetina ha demostrado estimular la eritropoyesis en los pacientes con anemia e insuficiencia renal, requieran o no diálisis. La primera evidencia de la estimulación de la eritropoyesis es el aumento de los reticulocitos a los 8 días de haber iniciado el tratamiento; posteriormente, durante 2º y 6º semanas, se observa el aumento de la hemoglobina y el hematocrito. La velocidad y magnitud de este aumento dependen de la dosis inicial de epoetina alfa, los niveles basales de hematocrito y hemoglobina, las reservas de hierro y las situaciones clínicas que pueden provocar resistencia al tratamiento (estados inflamatorios, infecciosos, etc.).

Antes del inicio del tratamiento con HEMAX NF deben descartarse otras causas de anemia (ej., déficit de ácido fólico o vitamina B₁₂) y corregir factores concomitantes que puedan agravar la anemia, en especial el déficit de hierro. Por lo tanto, deben realizarse estudios del metabolismo del hierro que incluyan ferremia, capacidad total de saturación y porcentaje de saturación de la transferrina, y ferritina sérica. Se recomienda que los pacientes tengan una saturación de transferrina mayor al 20 % y más de 100 ng/dL de ferritina antes de iniciar el tratamiento con HEMAX NF. Los niveles de hierro deben ser monitoreados y mantenidos en valores adecuados durante el tratamiento con epoetina.

La tensión arterial debe controlarse previo al tratamiento, y monitorearse estrictamente durante el mismo. La dosis inicial recomendada en pacientes adultos en hemodiálisis es de 50 UI/Kg/dosis por vía i.v. o de 40 UI/Kg/dosis vía s.c., tres veces por semana. Luego de cuatro semanas de tratamiento, la dosis debe modificarse de acuerdo al aumento alcanzado en los niveles de hemoglobina:

- a) Si el aumento es de 1 g/dl o mayor: continuar con la misma dosis.
- b) Si el aumento es inferior a 1 g/dl: aumentar la dosis, en incrementos de 25 UI/Kg/dosis.

La dosis máxima sugerida es de 300 UI/Kg tres veces por semana.

Una vez alcanzado el valor deseado, se puede reducir la dosis en un 30% y pasar a la vía s.c. si es que el paciente había iniciado tratamiento por vía i.v. La dosis de mantenimiento debe ser individualizada para cada paciente. El 10% de los pacientes en diálisis requiere 25 UI/Kg/dosis tres veces por semana, y otro 10% requiere 200 UI/Kg/dosis tres veces por semana; la dosis promedio de mantenimiento es de 75 UI/Kg/dosis tres veces por semana.

Los ajustes de dosis deben efectuarse a intervalos no menores de 4 semanas, ya que la respuesta al cambio de dosis se evidencia luego de 2 a 6 semanas.

Los pacientes con insuficiencia renal que no requieren diálisis responden al tratamiento de igual manera que los que están en diálisis. Las dosis recomendadas están entre 75 y 100 UI/Kg/semana; se recomienda usar la vía s.c.

En pacientes pediátricos la dosis inicial recomendada es igual a la de los adultos. La dosis de mantenimiento depende del tamaño corporal. Las dosis usadas habitualmente, en administración tres

Chy

 Dr. MARCELO E. CRISQUOLO
 APODERADO
 BIOSIDUS S.A.

SERGIO SEZCHIARI
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 BIOSIDUS S.A.

11/3/19



veces por semana, son: a) peso inferior a 10 kg: 75 a 150 UI/Kg/dosis; b) peso entre 10 y 30 kg: 60 a 150 UI/Kg/dosis; c) peso superior a 30 kg: 30 a 100 UI/Kg/dosis. La dosis debe reducirse gradualmente hasta el valor más bajo que permita mantener hematocrito y hemoglobina en los niveles deseados.

B) Pacientes infectados por el virus VIH tratados con zidovudina:

HEMAX NF reduce el requerimiento transfusional y aumenta el hematocrito en los pacientes VIH positivos tratados con zidovudina, dando como resultado un aumento significativo en la calidad de vida. Los pacientes con niveles de eritropoyetina endógena inferiores a 500 mU/ml responden mejor al tratamiento, por lo que se recomienda realizar un dosaje de eritropoyetina previo al mismo.

La dosis inicial recomendada es de 100 UI/Kg/dosis en adultos y 150 UI/Kg/dosis en niños, tres veces por semana, por vía i.v ó s.c durante 8 semanas. La respuesta puede evaluarse a las 4 semanas de tratamiento. En caso de no obtenerse una respuesta satisfactoria, esta dosis se puede incrementar de a 50 UI/Kg hasta un máximo de 300 UI/Kg tres veces por semana.

La respuesta al tratamiento con epoetina alfa puede disminuir en presencia de infecciones o episodios inflamatorios.

Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración de HEMAX NF puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%. La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados.

C) Anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

En esta población de pacientes, la epoetina aumenta el hematocrito y reduce las necesidades transfusionales entre el 1^o y el 4^o mes de tratamiento.

Existen dos regímenes de administración de HEMAX NF que pueden emplearse:

a) *Administración tres veces por semana:* La dosis inicial recomendada es de 150 U/Kg/dosis tres veces por semana por vía s.c. En caso de no obtenerse respuesta a las 8 semanas, la dosis se puede aumentar de a 50 U/Kg/dosis hasta un máximo de 300 U/Kg/dosis tres veces por semana. Si la hemoglobina llega a 12 g/dl o aumenta más de 1 g/dl en un período de 2 semanas, reducir la dosis en un 25%.

Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%. La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados.

En el caso de pacientes pediátricos cuyas edades oscilan entre los 6 meses y 18 años, las dosis reportadas fueron de 25 a 300 UI/Kg i.v o s.c, tres a siete veces por semana.

b) *Administración en dosis única semanal:* La dosis inicial en adultos es de 40.000 UI, vía s.c., una vez por semana. Si luego de 4 semanas la hemoglobina no aumentó 1g /dl, en ausencia de transfusión, la dosis de HEMAX NF debe aumentarse a 60.000 UI. Si el tratamiento con HEMAX NF produce una respuesta rápida, por ejemplo un aumento de hemoglobina mayor de 1 g/dl en un período de 2 semanas, la dosis debe reducirse en un 25%.

La administración de HEMAX NF debe interrumpirse si el valor de hemoglobina excede 13 g/dl, y reiniciarse con una dosis reducida en un 25% cuando la hemoglobina haya descendido a un nivel inferior

Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

ALFREGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

11/03/99



a 12 g/dl. Discontinuar el tratamiento aproximadamente a las 4 semanas de haber terminado la quimioterapia.

Si los pacientes no han respondido satisfactoriamente a la dosis semanal de 60.000 UI luego de 4 semanas, es poco probable que respondan a dosis mayores de HEMAX NF.

En pacientes pediátricos se han utilizado dosis semanales de 10.000 a 20.000 UI.

D) Transfusión autóloga:

En pacientes con cirugía electiva (cadera, rodilla, etc.) en programa de autotransfusión se demostró que la utilización de epoetina alfa permite reducir la necesidad de transfusiones alogeneicas. La principal variable predictiva de respuesta al tratamiento es el valor de hemoglobina previo a la cirugía; los pacientes con niveles entre 10 y 13 g/dl son los que más se benefician con esta terapia. La dosis inicial es de 300 UI/Kg/día por vía s.c., comenzando 10 días antes de la cirugía y continuando hasta 4 días posteriores a la misma. Como esquema alternativo, puede administrarse en dosis únicas semanales de 600 UI/Kg vía s.c., los días 21, 14 y 7 previos a la cirugía y la cuarta dosis el día de la cirugía.

Todos los pacientes deben recibir un suplemento de hierro adecuado, cuya administración deberá iniciarse a más tardar al comienzo del tratamiento con HEMAX NF y continuar durante todo el curso del mismo.

E) Anemia del prematuro:

El uso de HEMAX NF en la anemia del prematuro reduce los requerimientos transfusionales, medidos tanto en el número de pacientes transfundidos como en el volumen de sangre transfundido.

La dosis recomendada es de 250 UI/Kg tres veces por semana, por vía s.c., a partir de la segunda semana de vida y durante ocho semanas.

CONTRAINDICACIONES:

HEMAX NF está contraindicada en pacientes con:

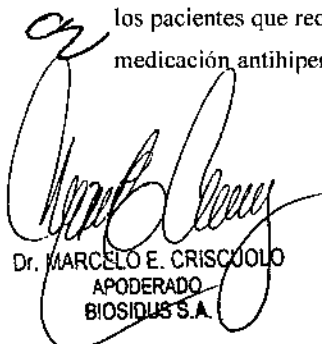
1. Hipertensión arterial no controlada.
2. Aplasia pura de serie roja luego de tratamiento previo con epoetina.
3. Hipersensibilidad conocida a la albúmina humana.
4. Hipersensibilidad conocida a productos derivados de líneas celulares de mamíferos.

REACCIONES ADVERSAS

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

a) Hipertensión arterial:

Más del 80 % de los pacientes en hemodiálisis tienen antecedentes de hipertensión arterial. Cuando se inicia el tratamiento con epoetina alfa debe controlarse estrictamente la tensión arterial de los pacientes y adecuarse los tratamientos antihipertensivos así como también las restricciones alimentarias. El 25 % de los pacientes que reciben epoetina alfa sufren un aumento de la tensión arterial, requiriendo ajustes en la medicación antihipertensiva. Existe una probable relación entre la velocidad de aumento del hematocrito


Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SZOCHIARI
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

y la exacerbación de la tensión arterial, por lo que se recomienda reducir la dosis de HEMAX NF si el hematocrito aumenta más de 4 puntos durante un período de 2 semanas.

b) Aplasia pura de células rojas

Dado que la epoetina alfa es una proteína, algunos pacientes pueden producir anticuerpos contra HEMAX NF. Algunos casos de aplasia pura de la serie roja se han asociado con anticuerpos neutralizantes contra productos que contenían epoetina alfa. Todos los enfermos padecían de insuficiencia renal y recibían la droga por vía subcutánea. Dichos pacientes no podrán recibir HEMAX NF, ni ningún otro producto que contenga epoetina.

c) Eventos trombóticos:

Se ha reportado un aumento de fenómenos trombóticos en pacientes en diálisis con patología cardiovascular evidente que recibieron epoetina alfa. Éstos consistieron en trombosis de la fístula arteriovenosa, infarto agudo de miocardio y otros. Los eventos trombóticos se observaron en pacientes asignados a alcanzar valores de hematocrito mayores de 40 %. Asimismo, este grupo tuvo aumento de la mortalidad.

Durante la diálisis los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de heparina para prevenir la trombosis de la fístula.

Los niveles de hemoglobina mayores que 12 g/dL pueden ser asociados con un riesgo mayor de eventos cardiovasculares.

d) Convulsiones:

En ensayos clínicos con epoetina alfa se observó que 2,5 % de pacientes adultos en diálisis tratados sufrieron convulsiones, generalmente asociadas a crisis de hipertensión arterial. Debe controlarse estrictamente la tensión arterial antes y durante el tratamiento. La epoetina alfa deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes convulsivos.

Pacientes infectados con VIH tratados con zidovudina:

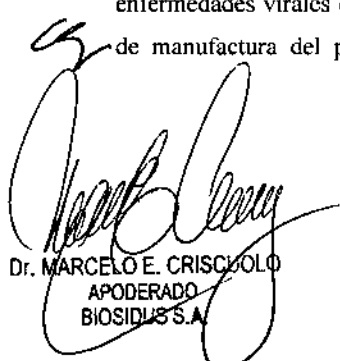
A diferencia de los pacientes con insuficiencia renal, en este grupo no se ha reportado exacerbación de la hipertensión arterial, convulsiones ni eventos trombóticos.

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia:


Se ha observado una mayor incidencia de episodios trombóticos e incremento de mortalidad en pacientes con cáncer de mama que recibían quimioterapia, asignadas a tratamiento con epoetina alfa con el objetivo de mantener niveles elevados de hemoglobina (12 a 14 g/dl).

Albúmina (humana)

HEMAX NF contiene albúmina, un derivado de la sangre humana. El riesgo de transmisión de enfermedades virales es extremadamente remoto, basado en los procesos de obtención de la albúmina y de manufactura del producto. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob



Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.



SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

1319



también es considerado remoto. No han sido identificados casos de transmisión de enfermedades virales por albúmina.

La tabla que sigue enumera las reacciones adversas que suelen requerir atención médica:

| PATOLOGÍA DE BASE | INCIDENCIA | EFFECTOS ADVERSOS |
|---|----------------|--|
| Insuficiencia Renal Crónica | Frecuente | Hipertensión arterial, cefalea, edema, lumbalgia, policitemia, complicaciones trombóticas, fiebre, hiperkalemia, dificultad respiratoria, taquicardia, convulsiones, artralgias. |
| | Poco frecuente | Erupción (<i>rash</i>) cutánea, urticaria, peritonitis. Aplasia pura de células rojas |
| Cáncer en tratamiento con quimioterapia | Frecuente | Edema, fiebre. |
| Infección por VIH en tratamiento con zidovudina | Frecuente | Fiebre, cefalea, erupción (<i>rash</i>) cutánea, urticaria |
| | Poco frecuente | Convulsiones |
| Cirugía programada | Frecuente | Trombosis venosa profunda, edema, fiebre, cefalea, hipertensión arterial, erupción (<i>rash</i>) cutánea, urticaria, infección del tracto urinario |

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas que suelen requerir atención médica sólo en caso de que se prolonguen en el tiempo o interfieran en la actividad diaria:

| PATOLOGÍA DE BASE | EFFECTOS ADVERSOS |
|---|---|
| Insuficiencia Renal Crónica | Reacción local en el sitio de aplicación, artralgia, astenia, síndrome simil-influenza, mialgias, constipación. |
| Cáncer en tratamiento con quimioterapia | Diarrea, náuseas, vómitos (muy frecuentes), fatiga, astenia, parestesias. |
| Infección por VIH en tratamiento con zidovudina | Reacción local en el sitio de aplicación, astenia, fatiga |
| Cirugía programada | Reacción local en el sitio de aplicación, urticaria, ansiedad, constipación, dispepsia, insomnio |
| Anemia del prematuro | Trombocitosis (recuento plaquetario > 500 x 10 ⁹ /L) |

ADVERTENCIAS:

Insuficiencia renal

En dos estudios clínicos los pacientes experimentaron mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares serios cuando se les administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis, buscando mayores niveles de hemoglobina en comparación a valores menores (13,5 vs 11,3 g/dl; 14 vs 10 g/dl). Se recomienda individualizar la dosis con el objetivo de alcanzar y mantener los niveles de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

Pacientes con diagnóstico de cáncer

Dr. MARCELO E. CRISCHOLG
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

SÉRGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis acortó la supervivencia general y/o incrementó el riesgo de progresión tumoral o recurrencia en estudios clínicos en pacientes con cáncer de mama, de cabeza y cuello, linfoides, de pulmón (de células no-pequeñas) y cervicales.

Para minimizar estos riesgos, al igual que el riesgo de eventos serios cardiovasculares, se recomienda utilizar la dosis más baja para evitar la transfusión sanguínea. Con el objetivo de minimizar los riesgos mencionados el nivel de hemoglobina no debe superar los 12 g/dl.

Se recomienda utilizar sólo para el tratamiento de anemia asociada a quimioterapia mielosupresora concomitante y discontinuar su uso luego de haber completado el ciclo de quimioterapia.

No se recomienda utilizar eritropoyetinas en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

Pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis en forma preoperatoria para reducir el número de transfusiones alogeneicas

Se ha reportado una mayor incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis sin anticoagulación profiláctica. La profilaxis anticoagulante debe ser considerada cuando se indique un agente estimulante de la eritropoyesis para reducir el número de transfusiones alogeneicas.

PRECAUCIONES:

Inmunogenicidad

Al igual que para todo producto que se administre por vía parenteral, debe tenerse precaución por eventuales reacciones alérgicas que pudieran manifestarse luego de la administración de HEMAX NF. En los estudios clínicos se han reportado reacciones alérgicas menores y transitorias. No se observaron reacciones anafilácticas o reacciones alérgicas serias con el uso de epoetina alfa.

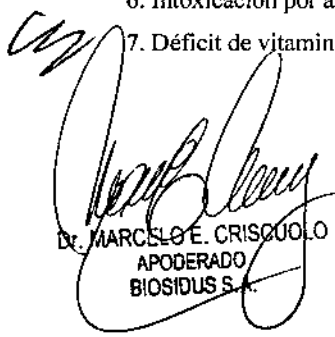
Hematología:

Se ha comunicado exacerbación de la porfiria en pacientes en diálisis tratados con epoetina alfa. Si bien este evento no se observa con frecuencia, deberá tenerse en cuenta en pacientes con antecedentes de porfiria.

Pérdida o disminución de la respuesta:

En pacientes que estén recibiendo dosis de mantenimiento y manifiesten disminución o pérdida de la respuesta a la epoetina alfa deben descartarse las siguientes causas:

1. Déficit de hierro
2. Infección, inflamación o neoplasia.
3. Pérdida de sangre oculta por materia fecal.
4. Disfunción de la médula ósea por patología hematológica asociada (talasemia, mielodisplasia, etc.)
5. Hemólisis
6. Intoxicación por aluminio
7. Déficit de vitamina B12 o ácido fólico


Dr. MARCELO E. CRISQUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

1157



- 8. Fibrosis quística
- 9. Aplasia pura de la serie roja

Suplemento de hierro:

Los requerimientos de hierro pueden incrementarse si los depósitos de hierro existentes fueron empleados para la eritropoyesis y en algunos pacientes puede ser necesaria un suplemento de hierro. En algunos pacientes, la suplementación de hierro por vía oral puede ser insuficiente y requerir la administración de hierro sacarato por vía intravenosa.

Interacciones con otras drogas:

No hay evidencias de interacciones entre HEMAX NF y otras drogas.

Carcinogénesis y mutagénesis:

El potencial carcinogénico de HEMAX NF no ha sido evaluado. La epoetina alfa no induce mutaciones genéticas en bacterias ni aberraciones cromosómicas en células de mamíferos.

Fertilidad:

En ratas tratadas con dosis de 100 a 500 UI/kg de epoetina alfa por vía endovenosa, se observó una tendencia a un leve aumento en el número de abortos.

Embarazo: – FDA Categoría C

No hay suficientes estudios sobre el uso de HEMAX NF durante el embarazo, por tal motivo este producto sólo debe usarse en caso que se juzgue que el beneficio a obtener justifique el potencial riesgo para el feto. En ratas preñadas se observó aumento de las pérdidas fetales. En conejos tratados con dosis de 500 UI/Kg no se observó ningún efecto adverso.

Lactancia:

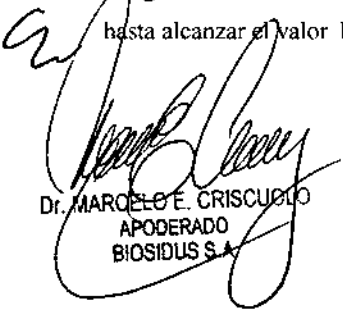
La eritropoyetina humana es un componente normal de la leche, aunque su papel en la misma no está claro. Se desconoce si HEMAX NF es excretada en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan por leche materna, debe tenerse precaución en las mujeres que estén amamantando si reciben HEMAX NF.

Uso Pediátrico:

Si bien se han realizado múltiples estudios en recién nacidos, lactantes y niños mayores, demostrando que HEMAX NF es efectivo y seguro para la prevención y el tratamiento de la anemia, no se ha establecido aún la seguridad de este producto a largo plazo.

Controles de laboratorio:

Luego de iniciado el tratamiento, deberá controlarse la hemoglobina o el hematocrito 2 veces por semana hasta alcanzar el valor buscado (10 a 12 g/dl, ó 30 a 36 %, respectivamente). Una vez alcanzado ese valor


Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

deberán efectuarse controles semanales, durante cuatro semanas, para determinar si el mismo se mantiene estable. Posteriormente la determinación se hará a intervalos regulares.

Los recuentos de plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos y la determinación de la concentración de hemoglobina deberán realizarse en forma regular (cada 4 semanas). Se ha descrito moderado aumento del número de plaquetas en pacientes tratados con HEMAX NF, no significativos desde el punto de vista clínico.

En pacientes con insuficiencia renal crónica deberán controlarse regularmente los valores de urea, creatinina, potasio, fósforo y ácido úrico, ya que se han observado discretos aumentos de los valores de estos parámetros tanto en pacientes sometidos a diálisis como en aquellos en prediálisis.

Dieta:

Al aumentar el hematocrito, se observa una mejoría en el apetito. Por esta razón la ingesta de alimentos en los pacientes en tratamiento con HEMAX NF suele aumentar. En estas circunstancias debe tenerse cautela con los valores de potasio, ya que pueden aumentar como consecuencia de la mayor ingesta de alimentos.

Manejo de la diálisis:

El tratamiento con HEMAX NF provoca un aumento del hematocrito con disminución del volumen plasmático que puede afectar la eficacia de la diálisis. Deben realizarse ajustes de la diálisis para impedir el aumento de los valores de urea, fósforo, potasio y creatinina.

En algunas ocasiones, puede ser necesario aumentar la dosis de heparina durante la diálisis para prevenir la obstrucción de la fístula.

SOBREDOSIS:

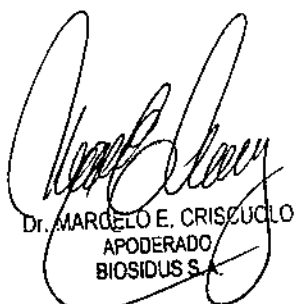
No se ha definido aún la dosis máxima de HEMAX NF que se puede administrar ya sea en bolo o en infusión. Se han utilizado dosis de hasta 1.500 U/Kg tres veces por semana o hasta 60.000 UI/semana en adultos sin encontrarse efectos tóxicos directos. El tratamiento con HEMAX NF puede provocar poliglobulia y los pacientes pueden referir síntomas relacionados a la misma, como cefalea, somnolencia, acúfenos, mareos, etc. Ante esta situación se sugiere realizar una flebotomía con el fin de reducir el hematocrito.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1, 5 y 10 viales con 1 ml de solución inyectable.

CS


DR. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

1319



FORMA DE CONSERVACION

Conservar entre 2° y 8° C

NO CONGELAR.

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE PRESCRIBIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

SU ADMINISTRACIÓN DEBE SER SUPERVISADA POR EL MÉDICO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por:

BIOSIDUS S.A.

Administración: Constitución 4234, (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina


Planta: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Provincia de Buenos Aires


Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari. Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Fecha de la última revisión autorizada de prospecto:

CS


Dr. MARCELO E. CRISQUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

Proyecto de Prospecto

13110



HEMAX NF

ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

2.000 U.I. / 4.000 U.I.

Solución Inyectable

Industria Argentina - Venta bajo receta

Código ATC: B03XA01

DESCRIPCION:

HEMAX NF es un medicamento que contiene epoetina alfa (eritropoyetina humana recombinante, r-HuEPO) como principio activo. La epoetina es una glicoproteína de 165 aminoácidos producida por técnicas de recombinación de ADN, obtenida a partir de una línea celular de mamífero genéticamente modificada. La epoetina posee un nivel máximo de pureza y es indistinguible de la eritropoyetina humana natural.

COMPOSICION:

Cada vial con solución contiene:

Principio Activo

| | HEMAX NF 2000 U.I. | HEMAX NF 4.000 U.I. |
|------------------------------------|--------------------|---------------------|
| Eritropoyetina humana recombinante | 2000 U.I. | 4000 U.I. |

Excipientes:

| | | |
|---|---------|---------|
| Manitol | 25.0 mg | 25.0 mg |
| Cloruro de Sodio | 3.2 mg | 3.2 mg |
| Fosfato monobásico de sodio | 1.4 mg | 1.4 mg |
| Fosfato dibásico de sodio dodecahidratado | 4.0 mg | 4.0 mg |
| Albúmina Humana | 2.5 mg | 2.5 mg |
| Agua para inyectables | 1.00 ml | 1.00 ml |

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: B03XA01. Antianémico. Estimulante de la eritropoyesis.

Dr.
Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

INDICACIONES:

HEMAX NF está indicado para:

- Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica.

HEMAX NF está indicado en pacientes, tanto en aquéllos que están en diálisis como en los que no requieren diálisis, con el objetivo de elevar o mantener al nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, los pacientes con anemia sintomática que no se encuentran en diálisis deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dl para ser considerados aptos para el tratamiento con HEMAX NF.

HEMAX NF no debe ser utilizado como sustituto de una transfusión de emergencia en pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa.

- Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por VIH tratados con zidovudina.

HEMAX NF está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes infectados con el VIH, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

- Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.

En pacientes con neoplasias metastásicas no mieloides, HEMAX NF está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática ocasionada por la administración de quimioterapia.

El tratamiento con epoetina ha demostrado reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que recibían quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses.

HEMAX NF no está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes. HEMAX NF no está indicado en pacientes que reciben tratamiento con productos hormonales, biológicos o radioterapia sin quimioterapia mielosupresora concomitante.

No está indicado el uso de HEMAX NF en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

- Reducción del número de transfusiones alogeneicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas.

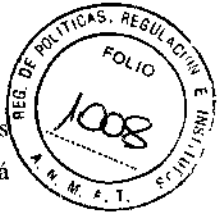
HEMAX NF está indicado en pacientes anémicos (hemoglobina mayor a 10 y menor o igual a 13 g/dl), con alto riesgo de presentar hemorragias perioperatorias, sometidos a cirugías programadas, no cardíacas ni vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas

CS

Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

1319



alogenicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo de necesitar transfusiones perioperatorias, por una probabilidad anticipada de una significativa pérdida de sangre. No está indicado para pacientes anémicos que serán donantes autólogos.

- Tratamiento de la anemia del prematuro.

HEMAX NF está indicado para el tratamiento de la anemia del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento entre 750 – 1.500 g y edad gestacional menor a 34 semanas.

FARMACOLOGIA CLINICA:

A) Mecanismo de Acción:

La eritropoyetina induce la eritropoyesis al estimular la división y diferenciación de progenitores eritropoyéticos en médula ósea, lo que resulta en un aumento de la masa globular y, en consecuencia, del hematocrito. La eritropoyetina también induce la liberación de reticulocitos desde médula ósea hacia torrente sanguíneo, donde maduran a eritrocitos.

La concentración normal de eritropoyetina endógena es de 10-30 mU/ml y está influenciada por los niveles de oxígeno a nivel tisular. Cuando los niveles de oxígeno tisular disminuyen, la concentración de eritropoyetina aumenta entre 100 y 1.000 veces. Esta situación también se observa en los pacientes anémicos.

B) Farmacocinética:

La epoetina alfa, principio activo de HEMAX NF, se administra por vía parenteral (subcutánea o intravenosa).

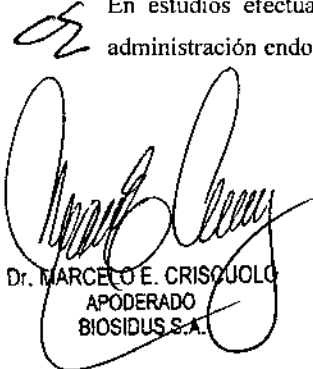
El incremento inicial en el recuento de reticulocitos se produce dentro de los 7 a 10 días posteriores a la administración.

Se observan incrementos clínicamente significativos en el recuento de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina, generalmente, en las 2 a 6 semanas posteriores a la administración de epoetina alfa. El rango y extensión de la respuesta depende de la dosis y disponibilidad de las reservas de hierro.

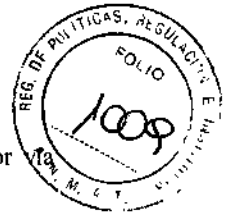
La máxima concentración plasmática se logra luego de 15 minutos tras una dosis única intravenosa y entre las 5 a 24 horas posteriores a la administración por vía subcutánea de una única dosis. En este último caso, las concentraciones pico pueden mantenerse por 12 a 16 horas y presentar cantidades detectables durante por lo menos 24 horas luego de su administración.

La vida media de la epoetina alfa es de 4 a 13 horas tras su administración intravenosa o subcutánea. La vida media de eliminación es generalmente mayor luego de las primeras dosis que luego de dos o más semanas de tratamiento. En general, transcurridas 24 h los niveles plasmáticos de eritropoyetina regresan a su nivel basal. Luego de la administración subcutánea de epoetina, la concentración máxima de la droga se observa entre las 5 y 24 horas posteriores a la administración, y su declinación es más lenta.

En estudios efectuados sobre voluntarios adultos sanos, se observó que la vida media luego de la administración endovenosa es un 20 % menor que en los pacientes con insuficiencia renal. En un estudio


Dr. MARCELO E. CRISOUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.



efectuado en voluntarios sanos, se observó que la vida media de HEMAX NF administrada por subcutánea fue de $20,8 \pm 6,3$ horas.

Una vez interrumpido el tratamiento, el hematocrito puede comenzar a disminuir luego de 2 semanas.

USO TERAPEUTICO Y POSOLOGIA:

A) Tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica:

La insuficiencia renal crónica es un cuadro clínico en el que se observa una progresiva disminución de la función renal en forma irreversible. El tratamiento con epoetina ha demostrado estimular la eritropoyesis en los pacientes con anemia e insuficiencia renal, requieran o no diálisis. La primera evidencia de la estimulación de la eritropoyesis es el aumento de los reticulocitos a los 8 días de haber iniciado el tratamiento; posteriormente, durante 2° y 6° semanas, se observa el aumento de la hemoglobina y el hematocrito. La velocidad y magnitud de este aumento dependen de la dosis inicial de epoetina alfa, los niveles basales de hematocrito y hemoglobina, las reservas de hierro y las situaciones clínicas que pueden provocar resistencia al tratamiento (estados inflamatorios, infecciosos, etc.).

Antes del inicio del tratamiento con HEMAX NF deben descartarse otras causas de anemia (ej., déficit de ácido fólico o vitamina B₁₂) y corregir factores concomitantes que puedan agravar la anemia, en especial el déficit de hierro. Por lo tanto, deben realizarse estudios del metabolismo del hierro que incluyan ferremia, capacidad total de saturación y porcentaje de saturación de la transferrina, y ferritina sérica. Se recomienda que los pacientes tengan una saturación de transferrina mayor al 20 % y más de 100 ng/dL de ferritina antes de iniciar el tratamiento con HEMAX NF. Los niveles de hierro deben ser monitoreados y mantenidos en valores adecuados durante el tratamiento con epoetina.

La tensión arterial debe controlarse previo al tratamiento, y monitorearse estrictamente durante el mismo. La dosis inicial recomendada en pacientes adultos en hemodiálisis es de 50 UI/Kg/dosis por vía i.v. o de 40 UI/Kg/dosis vía s.c., tres veces por semana. Luego de cuatro semanas de tratamiento, la dosis debe modificarse de acuerdo al aumento alcanzado en los niveles de hemoglobina:

- a) Si el aumento es de 1 g/dl o mayor: continuar con la misma dosis.
- b) Si el aumento es inferior a 1 g/dl: aumentar la dosis, en incrementos de 25 UI/Kg/dosis.

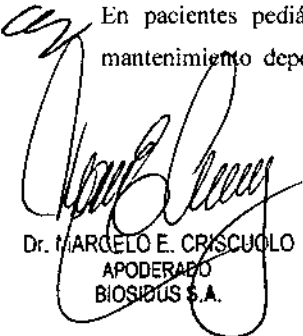
La dosis máxima sugerida es de 300 UI/Kg tres veces por semana.

Una vez alcanzado el valor deseado, se puede reducir la dosis en un 30% y pasar a la vía s.c. si es que el paciente había iniciado tratamiento por vía i.v. La dosis de mantenimiento debe ser individualizada para cada paciente. El 10% de los pacientes en diálisis requiere 25 UI/Kg/dosis tres veces por semana, y otro 10% requiere 200 UI/Kg/dosis tres veces por semana; la dosis promedio de mantenimiento es de 75 UI/Kg/dosis tres veces por semana.

Los ajustes de dosis deben efectuarse a intervalos no menores de 4 semanas, ya que la respuesta al cambio de dosis se evidencia luego de 2 a 6 semanas.

Los pacientes con insuficiencia renal que no requieren diálisis responden al tratamiento de igual manera que los que están en diálisis. Las dosis recomendadas están entre 75 y 100 UI/Kg/semana; se recomienda usar la vía s.c.

En pacientes pediátricos la dosis inicial recomendada es igual a la de los adultos. La dosis de mantenimiento depende del tamaño corporal. Las dosis usadas habitualmente, en administración tres


Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

veces por semana, son: a) peso inferior a 10 kg: 75 a 150 UI/Kg/dosis; b) peso entre 10 y 30 kg: 60 a 150 UI/Kg/dosis; c) peso superior a 30 kg: 30 a 100 UI/Kg/dosis. La dosis debe reducirse gradualmente hasta el valor más bajo que permita mantener hematocrito y hemoglobina en los niveles deseados.

B) Pacientes infectados por el virus VIH tratados con zidovudina:

HEMAX NF reduce el requerimiento transfusional y aumenta el hematocrito en los pacientes VIH positivos tratados con zidovudina, dando como resultado un aumento significativo en la calidad de vida. Los pacientes con niveles de eritropoyetina endógena inferiores a 500 mU/ml responden mejor al tratamiento, por lo que se recomienda realizar un dosaje de eritropoyetina previo al mismo.

La dosis inicial recomendada es de 100 UI/Kg/dosis en adultos y 150 UI/Kg/dosis en niños, tres veces por semana, por vía i.v ó s.c durante 8 semanas. La respuesta puede evaluarse a las 4 semanas de tratamiento. En caso de no obtenerse una respuesta satisfactoria, esta dosis se puede incrementar de a 50 UI/Kg hasta un máximo de 300 UI/Kg tres veces por semana.

La respuesta al tratamiento con epoetina alfa puede disminuir en presencia de infecciones o episodios inflamatorios.

Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración de HEMAX NF puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%. La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados.

C) Anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

En esta población de pacientes, la epoetina aumenta el hematocrito y reduce las necesidades transfusionales entre el 1^{er} y el 4^{er} mes de tratamiento.

Existen dos regímenes de administración de HEMAX NF que pueden emplearse:

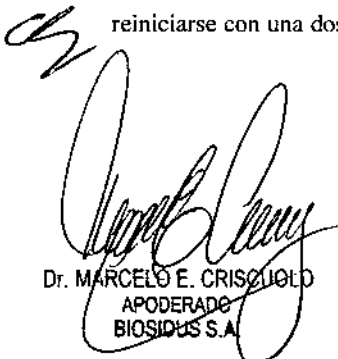
a) *Administración tres veces por semana:* La dosis inicial recomendada es de 150 U/Kg/dosis tres veces por semana por vía s.c. En caso de no obtenerse respuesta a las 8 semanas, la dosis se puede aumentar de a 50 U/Kg/dosis hasta un máximo de 300 U/Kg/dosis tres veces por semana. Si la hemoglobina llega a 12 g/dl o aumenta más de 1 g/dl en un período de 2 semanas, reducir la dosis en un 25%.

Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%. La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados.

En el caso de pacientes pediátricos cuyas edades oscilan entre los 6 meses y 18 años, las dosis reportadas fueron de 25 a 300 UI/Kg i.v o s.c, tres a siete veces por semana.

b) *Administración en dosis única semanal:* La dosis inicial en adultos es de 40.000 UI, vía s.c., una vez por semana. Si luego de 4 semanas la hemoglobina no aumentó 1g /dl, en ausencia de transfusión, la dosis de HEMAX NF debe aumentarse a 60.000 UI. Si el tratamiento con HEMAX NF produce una respuesta rápida, por ejemplo un aumento de hemoglobina mayor de 1 g/dl en un período de 2 semanas, la dosis debe reducirse en un 25%.

La administración de HEMAX NF debe interrumpirse si el valor de hemoglobina excede 13 g/dl, y reiniciarse con una dosis reducida en un 25% cuando la hemoglobina haya descendido a un nivel inferior


Dr. MARCELO E. CRISCILOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

a 12 g/dl. Discontinuar el tratamiento aproximadamente a las 4 semanas de haber terminado quimioterapia.

Si los pacientes no han respondido satisfactoriamente a la dosis semanal de 60.000 UI luego de 4 semanas, es poco probable que respondan a dosis mayores de HEMAX NF.

En pacientes pediátricos se han utilizado dosis semanales de 10.000 a 20.000 UI.

D) Transfusión autóloga:

En pacientes con cirugía electiva (cadera, rodilla, etc.) en programa de autotransfusión se demostró que la utilización de epoetina alfa permite reducir la necesidad de transfusiones alogeneicas. La principal variable predictiva de respuesta al tratamiento es el valor de hemoglobina previo a la cirugía; los pacientes con niveles entre 10 y 13 g/dl son los que más se benefician con esta terapia. La dosis inicial es de 300 UI/Kg/día por vía s.c., comenzando 10 días antes de la cirugía y continuando hasta 4 días posteriores a la misma. Como esquema alternativo, puede administrarse en dosis únicas semanales de 600 UI/Kg vía s.c., los días 21, 14 y 7 previos a la cirugía y la cuarta dosis el día de la cirugía.

Todos los pacientes deben recibir un suplemento de hierro adecuado, cuya administración deberá iniciarse a más tardar al comienzo del tratamiento con HEMAX NF y continuar durante todo el curso del mismo.

E) Anemia del prematuro:

El uso de HEMAX NF en la anemia del prematuro reduce los requerimientos transfusionales, medidos tanto en el número de pacientes transfundidos como en el volumen de sangre transfundido.

La dosis recomendada es de 250 UI/Kg tres veces por semana, por vía s.c., a partir de la segunda semana de vida y durante ocho semanas.

CONTRAINDICACIONES:

HEMAX NF está contraindicada en pacientes con:

1. Hipertensión arterial no controlada.
2. Aplasia pura de serie roja luego de tratamiento previo con epoetina.
3. Hipersensibilidad conocida a la albúmina humana.
4. Hipersensibilidad conocida a productos derivados de líneas celulares de mamíferos.

REACCIONES ADVERSAS

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

a) Hipertensión arterial:

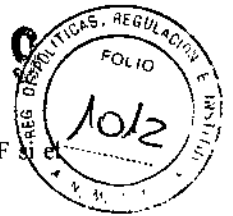
Más del 80 % de los pacientes en hemodiálisis tienen antecedentes de hipertensión arterial. Cuando se inicia el tratamiento con epoetina alfa debe controlarse estrictamente la tensión arterial de los pacientes y adecuarse los tratamientos antihipertensivos así como también las restricciones alimentarias. El 25 % de los pacientes que reciben epoetina alfa sufren un aumento de la tensión arterial, requiriendo ajustes en la medicación antihipertensiva. Existe una probable relación entre la velocidad de aumento del hematocrito

CS

Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

ALFONSO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECCIÓN TÉCNICA
BIOSIDUS S.A.

13119



y la exacerbación de la tensión arterial, por lo que se recomienda reducir la dosis de HEMAX NF si el hematocrito aumenta más de 4 puntos durante un período de 2 semanas.

b) Aplasia pura de células rojas

Dado que la epoetina alfa es una proteína, algunos pacientes pueden producir anticuerpos contra HEMAX NF. Algunos casos de aplasia pura de la serie roja se han asociado con anticuerpos neutralizantes contra productos que contienen epoetina alfa. Todos los enfermos padecían de insuficiencia renal y recibían la droga por vía subcutánea. Dichos pacientes no podrán recibir HEMAX NF, ni ningún otro producto que contenga epoetina.

c) Eventos trombóticos:

Se ha reportado un aumento de fenómenos trombóticos en pacientes en diálisis con patología cardiovascular evidente que recibieron epoetina alfa. Éstos consistieron en trombosis de la fístula arterio-venosa, infarto agudo de miocardio y otros. Los eventos trombóticos se observaron en pacientes asignados a alcanzar valores de hematocrito mayores de 40 %. Asimismo, este grupo tuvo aumento de la mortalidad.

Durante la diálisis los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de heparina para prevenir la trombosis de la fístula.

Los niveles de hemoglobina mayores que 12 g/dL pueden ser asociados con un riesgo mayor de eventos cardiovasculares.

d) Convulsiones:

En ensayos clínicos con epoetina alfa se observó que 2,5 % de pacientes adultos en diálisis tratados sufrieron convulsiones, generalmente asociadas a crisis de hipertensión arterial. Debe controlarse estrictamente la tensión arterial antes y durante el tratamiento. La epoetina alfa deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes convulsivos.

Pacientes infectados con VIH tratados con zidovudina:

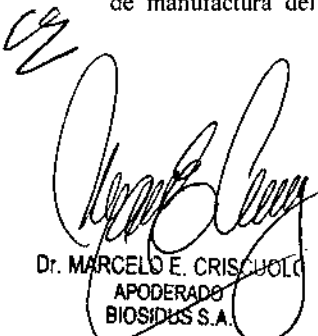
A diferencia de los pacientes con insuficiencia renal, en este grupo no se ha reportado exacerbación de la hipertensión arterial, convulsiones ni eventos trombóticos.

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia:

Se ha observado una mayor incidencia de episodios trombóticos e incremento de mortalidad en pacientes con cáncer de mama que recibían quimioterapia, asignadas a tratamiento con epoetina alfa con el objetivo de mantener niveles elevados de hemoglobina (12 a 14 g/dl).

Albúmina (humana)

HEMAX NF contiene albúmina, un derivado de la sangre humana. El riesgo de transmisión de enfermedades virales es extremadamente remoto, basado en los procesos de obtención de la albúmina y de manufactura del producto. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob


Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.



13/11/91

también es considerado remoto. No han sido identificados casos de transmisión de enfermedades virales por albúmina.

La tabla que sigue enumera las reacciones adversas que suelen requerir atención médica:

| PATOLOGÍA DE BASE | INCIDENCIA | EFFECTOS ADVERSOS |
|---|----------------|--|
| Insuficiencia Renal Crónica | Frecuente | Hipertensión arterial, cefalea, edema, lumbalgia, policitemia, complicaciones trombóticas, fiebre, hiperkalemia, dificultad respiratoria, taquicardia, convulsiones, artralgias. |
| | Poco frecuente | Erupción (<i>rash</i>) cutánea, urticaria, peritonitis. Aplasia pura de células rojas |
| Cáncer en tratamiento con quimioterapia | Frecuente | Edema, fiebre. |
| Infección por VIH en tratamiento con zidovudina | Frecuente | Fiebre, cefalea, erupción (<i>rash</i>) cutánea, urticaria |
| | Poco frecuente | Convulsiones |
| Cirugía programada | Frecuente | Trombosis venosa profunda, edema, fiebre, cefalea, hipertensión arterial, erupción (<i>rash</i>) cutánea, urticaria, infección del tracto urinario |

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas que suelen requerir atención médica sólo en caso de que se prolonguen en el tiempo o interfieran en la actividad diaria:

| PATOLOGÍA DE BASE | EFFECTOS ADVERSOS |
|---|---|
| Insuficiencia Renal Crónica | Reacción local en el sitio de aplicación, artralgia, astenia, síndrome simil-influenza, mialgias, constipación. |
| Cáncer en tratamiento con quimioterapia | Diarrea, náuseas, vómitos (muy frecuentes), fatiga, astenia, parestesias. |
| Infección por VIH en tratamiento con zidovudina | Reacción local en el sitio de aplicación, astenia, fatiga |
| Cirugía programada | Reacción local en el sitio de aplicación, urticaria, ansiedad, constipación, dispepsia, insomnio |
| Anemia del prematuro | Trombocitosis (recuento plaquetario > 500 x 10 ⁹ /L) |

ADVERTENCIAS:

Insuficiencia renal

En dos estudios clínicos los pacientes experimentaron mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares serios cuando se les administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis, buscando mayores niveles de hemoglobina en comparación a valores menores (13,5 vs 11,3 g/dl; 14 vs 10 g/dl). Se recomienda individualizar la dosis con el objetivo de alcanzar y mantener los niveles de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

Pacientes con diagnóstico de cáncer

Dr. MARCELO E. CRISZUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

1379



El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis acortó la sobrevida general y/o incrementó el riesgo de progresión tumoral o recurrencia en estudios clínicos en pacientes con cáncer de mama, de cabeza y cuello, linfoides, de pulmón (de células no-pequeñas) y cervicales.

Para minimizar estos riesgos, al igual que el riesgo de eventos serios cardiovasculares, se recomienda utilizar la dosis más baja para evitar la transfusión sanguínea. Con el objetivo de minimizar los riesgos mencionados el nivel de hemoglobina no debe superar los 12 g/dl.

Se recomienda utilizar sólo para el tratamiento de anemia asociada a quimioterapia mielosupresora concomitante y discontinuar su uso luego de haber completado el ciclo de quimioterapia.

No se recomienda utilizar eritropoyetinas en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

Pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis en forma preoperatoria para reducir el número de transfusiones alogeneicas

Se ha reportado una mayor incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis sin anticoagulación profiláctica. La profilaxis anticoagulante debe ser considerada cuando se indique un agente estimulante de la eritropoyesis para reducir el número de transfusiones alogeneicas.

PRECAUCIONES:

Inmunogenicidad

Al igual que para todo producto que se administre por vía parenteral, debe tenerse precaución por eventuales reacciones alérgicas que pudieran manifestarse luego de la administración de HEMAX NF. En los estudios clínicos se han reportado reacciones alérgicas menores y transitorias. No se observaron reacciones anafilácticas o reacciones alérgicas serias con el uso de epoetina alfa.

Hematología:

Se ha comunicado exacerbación de la porfiria en pacientes en diálisis tratados con epoetina alfa. Si bien este evento no se observa con frecuencia, deberá tenerse en cuenta en pacientes con antecedentes de porfiria.

Pérdida o disminución de la respuesta:

En pacientes que estén recibiendo dosis de mantenimiento y manifiesten disminución o pérdida de la respuesta a la epoetina alfa deben descartarse las siguientes causas:

1. Déficit de hierro
2. Infección, inflamación o neoplasia.
3. Pérdida de sangre oculta por materia fecal.
4. Disfunción de la médula ósea por patología hematológica asociada (talasemia, mielodisplasia, etc.)
5. Hemólisis
6. Intoxicación por aluminio
7. Déficit de vitamina B12 o ácido fólico

CS

DR. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

SERGIO SPOCHIARI
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

1311



deberán efectuarse controles semanales, durante cuatro semanas, para determinar si el mismo se mantiene estable. Posteriormente la determinación se hará a intervalos regulares.

Los recuentos de plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos y la determinación de la concentración de hemoglobina deberán realizarse en forma regular (cada 4 semanas). Se ha descrito moderado aumento del número de plaquetas en pacientes tratados con HEMAX NF, no significativos desde el punto de vista clínico.

En pacientes con insuficiencia renal crónica deberán controlarse regularmente los valores de urea, creatinina, potasio, fósforo y ácido úrico, ya que se han observado discretos aumentos de los valores de estos parámetros tanto en pacientes sometidos a diálisis como en aquellos en prediálisis.

Dieta:

Al aumentar el hematocrito, se observa una mejoría en el apetito. Por esta razón la ingesta de alimentos en los pacientes en tratamiento con HEMAX NF suele aumentar. En estas circunstancias debe tenerse cautela con los valores de potasio, ya que pueden aumentar como consecuencia de la mayor ingesta de alimentos.

Manejo de la diálisis:

El tratamiento con HEMAX NF provoca un aumento del hematocrito con disminución del volumen plasmático que puede afectar la eficacia de la diálisis. Deben realizarse ajustes de la diálisis para impedir el aumento de los valores de urea, fósforo, potasio y creatinina.

En algunas ocasiones, puede ser necesario aumentar la dosis de heparina durante la diálisis para prevenir la obstrucción de la fístula.


SOBREDOSIS:

No se ha definido aún la dosis máxima de HEMAX NF que se puede administrar ya sea en bolo o en infusión. Se han utilizado dosis de hasta 1.500 U/Kg tres veces por semana o hasta 60.000 UI/semana en adultos sin encontrarse efectos tóxicos directos. El tratamiento con HEMAX NF puede provocar poliglobulia y los pacientes pueden referir síntomas relacionados a la misma, como cefalea, somnolencia, acúfenos, mareos, etc. Ante esta situación se sugiere realizar una flebotomía con el fin de reducir el hematocrito.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1, 5 y 10 viales con 1 ml de solución inyectable.


Dr. MARCELO E. CRISCILO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


GIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

1319



FORMA DE CONSERVACION

Conservar entre 2° y 8° C

NO CONGELAR.

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE PRESCRIBIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

SU ADMINISTRACIÓN DEBE SER SUPERVISADA POR EL MÉDICO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por:

BIOSIDUS S.A.

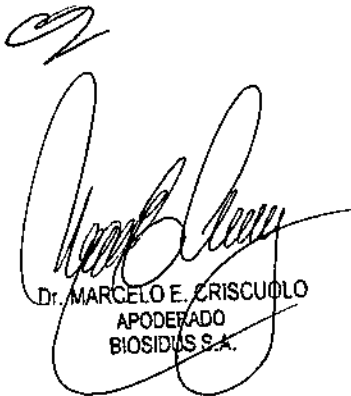
Administración: Constitución 4234, (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

Planta: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Provincia de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari. Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Fecha de la última revisión autorizada de prospecto:


Dr. MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.



1319

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO Nº **57376**

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

8

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOSIDUS S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: HEMAX NF

Nombre Genérico (IFA/s): ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

Entidad Molecular nueva: No

Concentración: Vial de 2000UI/ml y Vial de 4000 UI/ml.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

9

HEMAX NF se presenta en viales conteniendo 2000 UI/ml y 4000 UI/ml.

Presentación vial de 2000 UI/ml.

Cada vial contiene 1 ml de solución inyectable de 2000 UI de eritropoyetina humana recombinante.

Contenido por vial de 2000 UI/ ml

| Principio activo/ común | Nombre | Contenido/ ml de solución | Unidad de medida |
|--------------------------------|--------|------------------------------|---------------------|
| Eritropoyetina recombinante | humana | 2000 | UI/ ml |

8

| Excipientes | Contenido/ ml de solución | Unidad de medida |
|--|------------------------------|---------------------|
| Manitol | 25.0 | mg |
| Cloruro de sodio | 3.2 | mg |
| Fosfato monobásico de sodio | 1.4 | mg |
| Fosfato dibásico de sodio dodecahidrato | 4.0 | mg |
| Albumina humana | 2.5 | mg |
| Agua | 1.0 | ml |

Presentación vial de 4000 UI/ml.

Cada vial contiene 1 ml de solución inyectable de 4000 UI de eritropoyetina humana recombinante.

Contenido por vial de 4000 UI/ ml

9

1319

| Principio activo/ común | Nombre | Contenido/ ml de solución | Unidad de medida |
|--------------------------------|--------|------------------------------|---------------------|
| Eritropoyetina recombinante | humana | 4000 | UI/ ml |

| Excipientes | Contenido/ ml de solución | Unidad de medida |
|--|------------------------------|---------------------|
| Manitol | 25.0 | mg |
| Cloruro de sodio | 3.2 | mg |
| Fosfato monobásico de sodio | 1.4 | mg |
| Fosfato dibásico de sodio dodecahidrato | 4.0 | mg |
| Albumina humana | 2.5 | mg |
| Agua | 1.0 | ml |

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s:

Biotechnológico

Envase Primario: vial de de vidrio de borosilicato tipo I, cerrado herméticamente con un tapón de bromobutilo recubierto y tapa hermeta FLIP-OFF.

Contenido por envase primario: vial conteniendo 2000 UI/ml y 4000 UI/ml.

1 3 4 5

Presentaciones: Envase con 1, 5 y 10 viales conteniendo 2000 UI/ml /
4000 UI/ml.

Período de vida útil: VEINTICUATRO (24) MESES.

Forma de conservación: Conservar entre 2° C a 8° C.

Condición de expendio: Venta BAJO RECETA

Código ATC: B03XA01

Clasificación farmacológica: Antianémico. Estimulante de la eritropoyesis

Vía/s de administración: Subcutánea/ Endovenosa

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s: Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica. Está indicado en pacientes adultos se encuentren o no bajo tratamiento dialítico, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones.

Los pacientes que no se encuentren en hemodiálisis, para ser considerados aptos para el tratamiento con eritropoyetina deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dl.

Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por HIV tratados con zidovudina. Se encuentra indicado para el tratamiento de la anemia asociada a la administración de zidovudina, en pacientes adultos y pediátricos infectados con HIV, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para

el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores en este grupo de pacientes.

Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. Está indicado para el tratamiento de la anemia, en pacientes adultos y pediátricos con neoplasias no mieloides, en los cuales la anemia es ocasionada por la quimioterapia. También está indicado para reducir la necesidad de transfusiones en pacientes que reciben quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores en este grupo de pacientes.

Reducción del número de transfusiones orogénicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas.

Se encuentra indicado en pacientes anémicos (hemoglobina entre 10 y 13 g/dl) sometidos a cirugías programadas de bajo riesgo, no cardíacas, no vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alogénicas. Además está indicado para pacientes con alto riesgo de recibir transfusiones perioperatorias en las que exista una probabilidad anticipada de pérdida significativa de sangre.

No está indicado para pacientes anémicos, quienes serán donantes autólogos.

Tratamiento de la anemia del prematuro. Está indicado para el tratamiento de la anemia del prematuro, en recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento entre 750-1500 mg. y edad gestacional menor a 34 semanas.

Contraindicaciones: No debe utilizarse en personas hipersensibles a la epoyetina alfa o cualquiera de los demás componentes. No debe administrarse a los siguientes grupos: Pacientes que han desarrollado aplasia de glóbulos rojos pura (baja o nula producción de glóbulos rojos) tras el tratamiento con cualquier eritropoyetina; Pacientes con elevada presión arterial no controlada; Pacientes que van a ser intervenidos y no pueden recibir medicamentos anticoagulantes.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

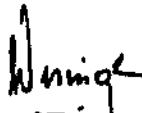
3.1. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN, PRODUCCIÓN DEL INGREDIENTE FARMACEUTICO ACTIVO Y DEL PRODUCTO TERMINADO:

BIOSIDUS S.A. Avenida de los Quilmes 137- Bernal-Provincia de Buenos Aires

Expediente N°: 1-47-19439-12-3

DISPOSICION N°

11349


Dr. OTTO AL ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.