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

DISPOSICIÓN N° 4031

BUENOS AIRES, 13 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003626-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAXTER ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para el producto HEMOFIL M / FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO (HUMANO), forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO IV, 250 UI; 500 UI; 1000 UI, autorizado por el Certificado N° 46.169.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 132 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

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

DISPOSICIÓN N° 4031

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 81 a 116, desglosando de fojas 81 a 92, y de rótulos de fojas 63 a 80, desglosando de fojas 63 a 68, para la Especialidad Medicinal denominada HEMOFIL M / FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO (HUMANO), forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO IV, 250 UI; 500 UI; 1000 UI, propiedad de la firma BAXTER ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 46.169 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-003626-12-9

DISPOSICIÓN Nº 4031

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. FOLIO 63 MESA DE ENTRADAS

HEMOFIL M 250 UI
FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO (HUMANO)

Inyectable liofilizado I.V.

Industria Estadounidense **Venta bajo receta**

Fórmula cuali-cuantitativa
Cada frasco ampolla de producto liofilizado contiene:

Principio activo:	**250 UI**
Factor VIII Antihemofílico (Humano) (UI)	250
Excipientes:	
Albúmina (Humana) máx. (mg/ml)	12,5
Polietilenglicol (3350) (mg/UI FAH)	0,07
Histidina (mg/UI FAH)	0,39
Glicina (mg/UI FAH)	0,1

Cada frasco ampolla de solvente contiene:

Agua estéril para inyectables (mL)	10

Cada frasco ampolla de Hemofil M, Factor VIII Antihemofílico (Humano) está rotulado con una etiqueta en la que se especifica la actividad de Factor VIII Antihemofílico (Humano) expresada en UI por frasco ampolla. Esta asignación de potencia hace referencia al Estándar Internacional de la OMS.

Contenido:
1 frasco ampolla con 250 UI de producto liofilizado

1 frasco ampolla con 10 ml de solvente

1 equipo descartable estéril para disolución e infusión o inyección

Posología: Ver prospecto adjunto.

Observar cuidadosamente las instrucciones de disolución del liofilizado dadas en el prospecto.

Administrar a temperatura ambiente. Hemofil M debe administrarse no más de 3 horas después de su reconstitución.

Farm. Pamela C. Marcuzzi

A.N.M.A.T. FOLIO 67 MESA DE ENTRADA

Velocidad máxima de administración: 10 ml / minuto.

La solución reconstituida debe ser administrada por vía endovenosa.

Condiciones de conservación
Hemofil M puede ser conservado a 2°-8°C o a temperatura ambiente, no mayor de los 30°C.

Evitar el congelamiento a fin de prevenir que se dañe el frasco del diluyente.
No refrigerar el producto después de reconstituirlo

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Dirección Técnica: Pamela C. Marcuzzi - Farmacéutica

Producto elaborado por:

Baxter Healthcare Corporation
4501 Colorado Boulevard, Los Ángeles, CA 90039, EE.UU.
y
Baxter Healthcare Corporation
1700 Rancho Conejo Boulevard, Thousand Oaks, CA 91320, EE.UU.

Representado y distribuido en Argentina por:

Baxter Argentina S.A.

Entre ríos 1632, (B1636GBL) Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Acondicionamiento y Depósito:

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

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Técnica y Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 65 65 FIRMA DE PETITORIOS

HEMOFIL M 500 UI
FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO (HUMANO)

Inyectable liofilizado I.V.

Industria Estadounidense **Venta bajo receta**

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada frasco ampolla de producto liofilizado contiene:

Principio activo:	**500 UI**
Factor VIII Antihemofílico (Humano) (UI)	500
Excipientes:	
Albúmina (Humana) máx. (mg/ml)	12,5
Polietilenglicol (3350) (mg/UI FAH)	0,07
Histidina (mg/UI FAH)	0,39
Glicina (mg/UI FAH)	0,1

Cada frasco ampolla de solvente contiene:

Agua estéril para inyectables (mL)	10

Cada frasco ampolla de Hemofil M, Factor VIII Antihemofílico (Humano) está rotulado con una etiqueta en la que se especifica la actividad de Factor VIII Antihemofílico (Humano) expresada en UI por frasco ampolla. Esta asignación de potencia hace referencia al Estándar Internacional de la OMS.

Contenido:

1 frasco ampolla con 500 UI de producto liofilizado

1 frasco ampolla con 10 ml de solvente

1 equipo descartable estéril para disolución e infusión o inyección

Posología: Ver prospecto adjunto.

Observar cuidadosamente las instrucciones de disolución del liofilizado dadas en el prospecto.

Administrar a temperatura ambiente. Hemofil M debe administrarse no más de 3 horas después de su reconstitución.

Velocidad máxima de administración: 10 ml / minuto.

La solución reconstituida debe ser administrada por vía endovenosa.

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Técnica y Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 66 Original

HEMOFIL M Proyecto de rótulo

Condiciones de conservación
Hemofil M puede ser conservado a 2°-8°C o a temperatura ambiente, no mayor de los 30°C.

Evitar el congelamiento a fin de prevenir que se dañe el frasco del diluyente.
No refrigerar el producto después de reconstituirla

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Dirección Técnica: Pamela C. Marcuzzi - Farmacéutica

Producto elaborado por:

Baxter Healthcare Corporation
4501 Colorado Boulevard, Los Ángeles, CA 90039, EE.UU.
y
Baxter Healthcare Corporation
1700 Rancho Conejo Boulevard, Thousand Oaks, CA 91320, EE.UU.

Representado y distribuido en Argentina por:

Baxter Argentina S.A.

Entre ríos 1632, (B1636GBL) Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Acondicionamiento y Depósito:

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

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Técnica y Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

HEMOFIL M 1000 UI
FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO (HUMANO)
Inyectable liofilizado I.V.

Industria Estadounidense **Venta bajo receta**

Fórmula cuali-cuantitativa
Cada frasco ampolla de producto liofilizado contiene:

Principio activo:	**1000 UI**
Factor VIII Antihemofílico (Humano) (UI)	1000
Excipientes:	
Albúmina (Humana) máx. (mg/ml)	12,5
Polietilenglicol (3350) (mg/UI FAH)	0,07
Histidina (mg/UI FAH)	0,39
Glicina (mg/UI FAH)	0,1

Cada frasco ampolla de solvente contiene:

Agua estéril para inyectables (mL)	10

Cada frasco ampolla de Hemofil M, Factor VIII Antihemofílico (Humano) está rotulado con una etiqueta en la que se especifica la actividad de Factor VIII Antihemofílico (Humano) expresada en UI por frasco ampolla. Esta asignación de potencia hace referencia al Estándar Internacional de la OMS.

Contenido:
1 frasco ampolla con 1000 UI de producto liofilizado

1 frasco ampolla con 10 ml de solvente

1 equipo descartable estéril para disolución e infusión o inyección

Posología: Ver prospecto adjunto.

Observar cuidadosamente las instrucciones de disolución del liofilizado dadas en el prospecto.

Administrar a temperatura ambiente. Hemofil M debe administrarse no más de 3 horas después de su reconstitución.

Velocidad máxima de administración: 10 ml / minuto.

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Técnica y Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 68 FECHA DE ENTRADA

La solución reconstituida debe ser administrada por vía endovenosa.

Condiciones de conservación
Hemofil M puede ser conservado a 2°-8°C. o a temperatura ambiente, no mayor de los 30°C.

Evitar el congelamiento a fin de prevenir que se dañe el frasco del diluyente.
No refrigerar el producto después de reconstituirlo

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Dirección Técnica: Pamela C. Marcuzzi - Farmacéutica

Producto elaborado por:

Baxter Healthcare Corporation
4501 Colorado Boulevard, Los Ángeles, CA 90039, EE.UU.
y
Baxter Healthcare Corporation
1700 Rancho Conejo Boulevard, Thousand Oaks, CA 91320, EE.UU.

Representado y distribuido en Argentina por:

Baxter Argentina S.A.

Entre ríos 1632, (B1636GBL) Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Acondicionamiento y Depósito:

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

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Técnica y Apoderada

HEMOFIL M
FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO (HUMANO)

Inyectable liofilizado I.V.

Industria Estadounidense Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada frasco ampolla de producto liofilizado contiene:

Principio activo:	**250 UI**	**500 UI**	**1000 UI**
Factor VIII Antihemofílico (Humano) (UI)	250	500	1000
Excipientes:			
Albúmina (Humana) máx. (mg/ml)	12,5	12,5	12,5
Polietilenglicol (3350)(mg/UI FAH)	0,07	0,07	0,07
Histidina (mg/UI FAH)	0,39	0,39	0,39
Glicina (mg/UI FAH)	0,1	0,1	0,1

Cada frasco ampolla de solvente contiene:

Agua estéril para inyectables (mL)	10	10	10

Acción terapéutica
Código ATC: B02BD02, Factor VIII de la coagulación.

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

Hemofil M (FAH) no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

Descripción
Hemofil M, factor antihemofílico humano (FAH), Método M, monoclonal purificado es un preparado estéril, no pirogénico, seco, de factor antihemofílico (Factor VIII, Factor VIII:C, FAH) en forma concentrada, con un espectro de actividad específica de 2 a 22 Unidades Internacionales de FAH /

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Técnica y Apoderada

mg de proteína total. Hemofil M FAH contiene un máximo de 12,5 mg/ml de albúmina y, por Unidad Internacional de FAH, contiene 0,07 mg de polietilenglicol (3350) y 0,39 mg de histidina como agentes estabilizantes, no más de 0,1 mg de glicina, 0,1 ng de proteína de ratón, 18 ng de solvente orgánico(tri-n-butilfosfato) y 50 ng de detergente (octoxinol 9). En ausencia de albúmina adicionada (humana), la actividad específica es de aproximadamente 2.000 Unidades Internacionales de FAH / mg de proteína (Ver Farmacología Clínica).
Hemofil M se prepara mediante el método M a partir de plasma humano mezclado mediante cromatografía de inmunoafinidad empleando un anticuerpo monoclonal murino contra el factor VIII:C, seguido de un paso de cromatografía de intercambio iónico para lograr una mayor purificación. El material inicial puede ser suministrado por otros fabricantes con licencia en Estados Unidos. La preparación de Hemofil M (método M) incluye además un paso de inactivación viral por un solvente orgánico [tri(n-butil)fosfato] y un detergente (octoxinol 9), el cual está diseñado para reducir el riesgo de transmisión de hepatitis y otras enfermedades virales. Sin embargo, ningún procedimiento ha demostrado ser totalmente efectivo en la eliminación de la infectividad viral en los productos de factores de coagulación.

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

Cada frasco de Hemofil M (FAH) está rotulado con una etiqueta en la que se especifica la actividad FAH expresada en Unidades Internacionales (UI) por frasco. La Norma Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hace referencia a esta asignación de la potencia. Se ha pensado que la pureza de HEMOFIL M influye en la dificultad de lograr una medición exacta de la potencia. Se han realizado experimentos con los que se ha demostrado que, para lograr niveles de actividad exactos, se debe realizar un ensayo para determinar la potencia utilizando pipetas y tubos de ensayo de plástico así como un sustrato que contenga niveles normales del factor de von Willebrand.
En estudios *in vitro* se ha demostrado que el proceso de fabricación del HEMOFIL M logra una reducción viral significativa. Estos estudios, los cuales se resumen en la Tabla 1, demuestran el aclaramiento viral durante el proceso de fabricación del HEMOFIL M utilizando el virus de la inmunodeficiencia humana, tipo 1 (VIH-1), el virus de la diarrea bovina (BVDV), un modelo genérico para los virus de ARN encapsulado en lípidos, tales como el virus de la hepatitis C (VHC); el virus de la pseudorrabia (VPR), un modelo para los virus de ADN encapsulado en lípidos, tales como el virus de la hepatitis B (VHB); el parvovirus canino (PVC), un modelo para virus de ADN con encapsulamiento

RA

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Técnica y Apoderada

no lipídico, tales como el parvovirus humano B19 (B19V); y el virus de la hepatitis A (VHA). Estas reducciones son posibles gracias a una combinación de los siguientes factores: química de procesos, partición y/o desactivación durante el tratamiento con solvente o detergente, y cromatografía por inmunoafinidad.

Tabla 1

Aclaramiento viral *in vitro* durante el proceso de fabricación de HEMOFIL M

Paso del proceso evaluado	Aclaramiento viral, $\log_{10}$				
	Encapsulamiento lipídico			Encapsulamiento no lipídico	
	VIH-1	VDB	VPR	VCP	VHA
Tratamiento con solvente o detergente	>4.8	>6.8	>6.9	*	*
Cromatografía por inmunoafinidad	N.A.**	N.A.**	N.A.**	≥3.9	≥4.5
Acumulado total, $\log_{10}$	>4.8	>6.8	>6.9	≥3.9	≥4.5

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

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

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

Características farmacológicas / Propiedades

El Factor VIII Antihemofílico (FAH) es una proteína que se encuentra en el plasma normal, la cual es necesaria para la formación de coágulos.
La administración de Hemofil M (FAH) produce un aumento en los niveles plasmáticos de FAH y puede corregir temporalmente la deficiencia en la coagulación en pacientes con hemofilia (hemofilia clásica). La vida media de Hemofil M al ser administrado a pacientes con déficit del Factor VIII ha demostrado ser de 14.8 ± 3.0 horas.

Posología y modo de administración

Posología

HEMOFIL M debe ser administrado únicamente por vía intravenosa.

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

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Técnica y Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 84 ENTRADA

recuperación pico promedio superior al valor inicial preinfusión promedio de aproximadamente 2.0 UI/dL por UI infusionado de peso corporal.
Ejemplo:
(1) Se debe esperar que la administración de una dosis de 1750 UI de FAH a un paciente con un peso corporal de 70 Kg, es decir: 1750/70 = 25 UI/Kg, produzca un incremento máximo en el FAH posterior a la infusión de 25 x 2 = 50 UI/dL (50% del normal).
(2) En un niño de 40Kg se requiere un nivel del 70% del pico máximo. En esta situación la dosis sería de 70/2 x 40= 1400 U.I.

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

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

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

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Técnica y Apoderada

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

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

A pesar de que es posible estimar la dosificación con base en los cálculos indicados anteriormente, se recomienda, en la medida de lo posible, realizar análisis adecuados de laboratorio, incluyendo ensayos en serie para la determinación de FAH en el plasma del paciente a intervalos adecuados para garantizar que se hayan alcanzado y mantenido niveles suficientes de FAH.

Reconstitución: Uso de técnica aséptica

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

Nota: No refrigerar el producto después de reconstituirlo

Administración: Uso de técnica aséptica

Administrar a temperatura ambiente.
Hemofil M debe ser administrado no más de 3 horas después de ser reconstituido.

Inyección mediante jeringa intravenosa

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Técnica y Apoderada

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 86 Original N.M.A.T.

Se debe realizar una inspección visual a los productos parenterales para garantizar que no presenten partículas ni decoloración antes de su administración. No administre el producto si observa señales de decoloración o partículas.

Es recomendable utilizar jeringas plásticas. La superficie de vidrio esmerilado de las jeringas fabricadas de vidrio en su totalidad tiende a adherirse a este tipo de soluciones.

1. Anexar la aguja filtrante a una jeringa descartable y retirar el émbolo a fin de permitir el ingreso de aire a la jeringa.
2. Insertar la aguja en Hemofil M reconstituido.
3. Inyectar aire en el frasco y retirar el material reconstituido hacia dentro de la jeringa.
4. Quitar y descartar la aguja filtrante de la jeringa; anexar una aguja adecuada e inyectar por vía intravenosa, según se instruye en la sección "*Velocidad de Administración*".
5. Si un paciente debe recibir más de un frasco de Hemofil M, se puede extraer el contenido de dos frascos en la misma jeringa conectando el contenido de cada frasco con una aguja filtrante diferente, sin uso. Esta práctica disminuye la pérdida de Hemofil M. Se debe tener en cuenta que las agujas filtrantes están diseñadas para filtrar el contenido de sólo un único frasco de Hemofil M.

Velocidad de administración

Las preparaciones de Hemofil M pueden ser administrados a una velocidad de 10 ml por minuto sin que se presenten reacciones significativas (Ver "*precauciones: Aumento del pulso*").

Contraindicaciones

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

Advertencias

Hipersensibilidad

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

Anticuerpos neutralizantes

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII es una de las complicaciones conocidas del tratamiento de pacientes con hemofilia A. Los inhibidores se han reportado predominantemente en pacientes que no habían sido tratados anteriormente. El riesgo de desarrollar inhibidores está

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Técnica y Apoderada

correlacionado con el grado de exposición al Factor VIII, siendo más alto el riesgo dentro de los primeros 20 días de exposición, así como con otros factores genéticos y ambientales. El riesgo del desarrollo de inhibidores depende de una serie de factores relacionados con las características del paciente (por ej. tipo de mutación del gen del factor VIII, antecedentes familiares o grupo étnico al que pertenecen), los cuales se considera que representan los factores de riesgo más significativos para la formación de inhibidores.

Transmisión de agentes infecciosos

Hemofil M se elabora a partir de plasma humano. Los productos elaborados a partir de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales como virus, capaces de producir enfermedad. El riesgo de que estos productos transmitan un agente infeccioso ha sido reducido mediante: i) el proceso de selección de donantes de plasma teniendo en cuenta su exposición previa a ciertos virus; ii) el examen de la presencia de ciertas infecciones virales actuales; y iii) la inactivación y/o remoción de ciertos virus. Se debe contemplar la vacunación adecuada (contra hepatitis A y B). A pesar de estas medidas, dichos productos tienen la posibilidad de transmitir una enfermedad. Dado que este producto es elaborado a partir de sangre humana, no se puede descartar totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, por ejemplo virus y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). Lo anterior también es cierto para virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Los profesionales de la salud deben reportar todas las enfermedades que consideren hayan sido transmitidas por este producto a Baxter Argentina S.A. al 0800-232-BAXTER (2298). El médico debe informar al paciente sobre los riesgos y beneficios de este producto.

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

Precauciones

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

Inhibidores del Factor VIII

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

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Técnica y Apoderada

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

Formación de anticuerpos de la proteína de ratón
El HEMOFIL M contiene cantidades a nivel de trazas de proteína de ratón (menos de 0.1 ng/unidades de actividad de FAH). Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con HEMOFIL M desarrollen hipersensibilidad a las proteínas de ratón. No se han reportado casos de hipersensibilidad a las proteínas de ratón.

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

Sensibilidad al látex
Ciertos componentes que se utilizan en el envase de este producto contienen látex de caucho natural, el cual puede ocasionar reacciones alérgicas. Utilice el producto con cautela al tratar pacientes que tengan sensibilidad al látex de caucho natural.

Información para los Pacientes

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

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Tecnica y Apoderada

Análisis de Laboratorio
Aunque la dosis se puede determinar con base en los cálculos indicados a continuación, se recomienda que, siempre que sea posible, se realicen pruebas de laboratorio con el plasma del paciente a intervalos adecuados con el fin de garantizar que se hayan alcanzado y mantenido niveles suficientes de FAH.

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

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

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

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

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

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Técnica y Apoderada

Reacciones Adversas durante Estudios Clínicos		
Clase de Órgano del Sistema (COS)	**Término utilizado por MedDRA**	**No. de casos (frecuencia porcentual)**
DESORDENES EN LA SANGRE Y EN LOS SISTEMAS LINFATICOS	Inhibición del factor VIII	3 (5,7%)[a]
DESORDENES DEL SISTEMA NERVIOSO	Mareo	1 (0,8%)
	Cefalea	1 (0,8%)
	Disgeusia	1 (0,8%)
DESORDENES GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE ADMINISTRACION	Pirexia	1 (0,8%)
	Inflamación del sitio de infusión	2 (1,6%)

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

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

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

Reacciones Adversas Post-comercialización

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

DESORDENES DEL SISTEMA INMUNOLOGICO: Anafilaxis, reacciones por hipersensibilidad.

DESORDENES OCULARES: Deterioro visual, hiperemia ocular.

DESORDENES CARDIACOS: Cianosis, bradicardia, taquicardia.

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Técnica y Apoderada

DESORDENES VASCULARES: Hipotensión, enrojecimiento (eritemas).

DESORDENES RESPIRATORIOS, TORACICOS Y MEDIASTINALES: Broncoespasmos, disnea, tos, hiperventilación.

DESORDENES GASTROINTESTINALES: Diarrea, vómito, nausea, dolor abdominal.

DESORDENES EN LA PIEL Y EN TEJIDOS SUBCUTANEOS: Urticaria, sarpullido, prurito, hiperhidrosis.

DESORDENES GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE ADMINISTRACIÓN: Edemas faciales, edemas, escalofríos, fatiga, angina, dolor osteomuscular, irritabilidad.

Sobredosis
Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Presentaciones
Hemofil M 250 U.I.: 1 frasco ampolla con 250 U.I. de producto liofilizado, 1 frasco ampolla con 10 ml de solvente y 1 equipo descartable estéril para disolución e infusión o inyección.
Hemofil M 500 U.I.: 1 frasco ampolla con 500 U.I. de producto liofilizado, 1 frasco ampolla con 10 ml de solvente y 1 equipo descartable estéril para disolución e infusión o inyección.
Hemofil M 1000 U.I.: 1 frasco ampolla con 1000 U.I. de producto liofilizado, 1 frasco ampolla con 10 ml de solvente y 1 equipo descartable estéril para disolución e infusión o inyección.

Condiciones de conservación
Hemofil M (FAH) puede ser conservado a 2°-8°C o a temperatura ambiente, no mayor de los 30°C.

Evitar el congelamiento a fin de prevenir que se dañe el frasco del diluyente.
No refrigerar el producto después de reconstituirlo

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 46.169
Dirección Técnica: Pamela C. Marcuzzi - Farmacéutica

Producto elaborado por:

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Tecnica y Apoderada

ANMAT FOLIO 92 ÁREA DE ENTRADAS

Baxter Healthcare Corporation
4501 Colorado Boulevard,
Los Ángeles, CA 90039
EE.UU.
y
Baxter Healthcare Corporation
1700 Rancho Conejo Boulevard,
Thousand Oaks, CA 91320,
EE.UU.

Representado y distribuido en Argentina por:
Baxter Argentina S.A.
Entre ríos 1632, (B1636GBL) Olivos,
Pcia. de Buenos Aires,
Argentina.
Acondicionamiento y Depósito:
Av. Olivos 4140, (B1667AUT) Tortuguitas,
Pcia. de Buenos Aires,
Argentina.

Baxter y Hemofil son marcas registradas de Baxter International Inc.

Fecha última revisión:

Farm. Pamela C. Marcuzzi
Baxter Argentina S.A.
Directora Técnica y Apoderada