"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 4443

BUENOS AIRES, 30 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022041-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GP PHARM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada OPTIVATE / CONCENTRADO DE ALTA PUREZA DE FACTOR VIII CON FACTOR VON WILLEBRAND, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, 250 UI - 500 UI - 1000 UI, aprobada por Certificado Nº 54.693.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 247 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada OPTIVATE / CONCENTRADO DE ALTA PUREZA DE FACTOR VIII CON FACTOR VON WILLEBRAND, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, 250 UI - 500 UI - 1000 UI, aprobada por Certificado Nº 54.693 y Disposición Nº 5031/08, propiedad de la firma GP PHARM S.A., cuyos textos constan para la concentración 250 UI de fojas 182 a 186, 204 a 208 y 226 a 230, para los prospectos y de fojas 197 a 198, 219 a 220 y 241 a 242, para los rótulos; para la concentración 500 UI de fojas 187 a 191, 209 a 213 y 231 a 235, para los prospectos y de fojas 199 a 200, 221 a 222 y 243 a 244, para los rótulos; para la concentración 1000 UI de fojas 192 a 196, 214 a 218 y 236

a 240, para los prospectos y de fojas 201 a 202, 223 a 224 y 245 a 246, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5031/08 los rótulos autorizados por las fojas 197 a 202 y los prospectos autorizados por las fojas 182 a 196, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.693 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-022041-11-2

DISPOSICION Nº 4443

js

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....4443..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.693 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GP PHARM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: OPTIVATE / CONCENTRADO DE ALTA PUREZA DE FACTOR VIII CON FACTOR VON WILLEBRAND, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, 250 UI - 500 UI - 1000 UI.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5031/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010880-07-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 5031/08.-	Concentración 250 UI: prospectos de fojas 182 a 186, 204 a 208 y 226 a 230, y de fojas 197 a 198, 219 a 220 y 241 a 242, para los rótulos.- Concentración 500 UI: prospectos de fojas 187 a 191, 209 a 213 y 231 a 235 y de fojas 199 a 200, 221 a 222 y 243 a 244,

		para los rótulos.- Concentración 1000 UI: prospectos de fojas 192 a 196, 214 a 218 y 236 a 240 y de fojas 201 a 202, 223 a 224 y 245 a 246, para los rótulos; corresponde desglosar de fs. 197 a 202 (rótulos) y de fs. 182 a 196 (prospectos).-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GP PHARM S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.693 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 30 JUL 2012 del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-022041-11-2

DISPOSICIÓN Nº

js 4443

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

4443

A.N.M.A.T. FOLIO 182 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de PROSPECTO OPTIVATE 250UI

OPTIVATE®
CONCENTRADO DE ALTA PUREZA DE FACTOR VIII
CON FACTOR VON WILLEBRAND
250 UI

Inyectable Liofilizado

Industria Inglesa — Venta Bajo Receta

FORMULA:
Cada frasco-ampolla de Optivate® 250 UI reconstituido en 2,5 ml contiene:

Factor VIII	100 UI/ml
Factor Von Willebrand	90-250 UI/ml

Cada frasco ampolla de Optivate reconstituido contiene valores de excipientes no superiores a:

Sodio	390 mmol/l
Cloruro	390 mmol/l
Citrato	12 mmol/l
Calcio iónico	15 mmol/l
Polisorbato 20	3 g/l
Trehalosa dihidrato	33 g/l

Cada frasco-ampolla con disolvente contiene:

Agua estéril para inyectables	2,5 ml

DESCRIPCIÓN:
El producto Optivate® es un concentrado de alta pureza de Factor VIII de la coagulación humana con Factor von Willebrand (FvW) asociado (estabilizante natural del Factor VIII). No hay agregado de proteínas como estabilizantes. El producto es obtenido a partir de sangre de donantes seleccionados de los Estados Unidos de Norteamérica. Optivate® contiene 100 UI/ml de Factor VIII de la coagulación humana (ensayo cromogénico de Factor VIII de acuerdo con Ph. Eur.) cuando es reconstituido en agua estéril para inyectable. El contenido de Factor de von Willebrand es de 90 - 250 UI/ml medido acorde a la actividad del cofactor Ristocetin (VWF:RCo). La relación de Factor VIII a Factor de von Willebrand es aproximadamente 1 UI: 2,5 UI.
La actividad específica de Factor VIII de Optivate® se calcula en 800 UI/mg de proteína cuando el Factor de von Willebrand es descontado y no menos de 30 UI/mg de proteína cuando la presencia de Factor de von Willebrand es considerada en el cálculo.
Los métodos y procedimientos empleados para seguridad del producto incluyen:
- Selección de donantes por entrevista médica y tests de identificación en donaciones individuales y a nivel de pools de plasma para antígeno de hepatitis B y anticuerpos para HIV y hepatitis crónica C.
- Testeo de pools de plasma para material genómico de Hepatitis virósica C.
- Procedimientos de inactivación/remoción incluidos en los procesos de producción que han sido validados utilizando modelos virósicos e incluyen tratamientos solvente/ detergente y calentamiento seco terminal a 80° C durante 72 horas.

Estos procedimientos son considerados efectivos para HIV, HCV, HAV, Parvovirus B19 y HBV.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antihemorrágico: Factor VIII de la coagulación sanguínea.
Código ATC: B02B D02

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:
El complejo Factor VIII / Factor von Willebrand consiste de dos moléculas (Factor VIII y FvW) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando es infundido en un paciente hemofílico, el factor VIII se liga al Factor de von Willebrand en la circulación del paciente. El Factor VIII activado actúa como un co-factor para el Factor IX activado, acelerando la conversión de Factor X a Factor X activado. El Factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina entonces convierte el fibrinógeno en fibrina y un coágulo puede ser formado. La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al sexo debido a niveles disminuidos de Factor VIII:C y de lo que resulta en profusos sangrados a nivel de articulaciones, órganos internos o músculos, ya sea espontáneamente o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante la terapia de reemplazo los niveles plasmáticos de Factor VIII son incrementados, permitiendo una corrección temporaria de la deficiencia del Factor y una corrección de la tendencia a sangrado. Además de su rol como una proteína protectora del Factor VIII, el Factor de von

Ma. del Carmen Mariani Augusi de Larrosa
Apoderada

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica
GP Pharm S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 183 MESA DE ENTRADAS

Willebrand interviene en la adhesión de plaquetas a sitios de injuria vascular y posee un rol en la agregación plaquetaria.

FARMACOCINÉTICA:
La farmacocinética de Optivate® ha sido evaluada en pacientes con hemofilia A severa luego de dosis en bolo de 50 UI/Kg. Los resultados fueron los siguientes: Recuperación incremental: 2,5 UI/dl por UI/Kg; T0,5 alfa: 2,7 horas; T0,5 beta: 12,0 horas; Tiempo Medio de Permanencia: 11,5 horas; Clearance: 2,16 dl/hora; AUC0, 45: 1,808 h. UI/dl.

INDICACIONES:
Profilaxis y tratamiento de sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de Factor VIII). Este producto puede ser utilizado en el control de la deficiencia de Factor VIII adquirida.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
El tratamiento deberá ser iniciado bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia.

Posología:
La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la severidad de la deficiencia de Factor VIII, de la localización y extensión del sangrado y de las condiciones clínicas del paciente.
El número de unidades de Factor VIII a administrar es expresado en Unidades Internacionales (UI), las cuales están referidas al estándar actual de la Organización Mundial de la Salud para productos con Factor VIII, La actividad de Factor VIII en plasma es expresada ya sea como un porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (referidas a un estándar internacional de Factor VIII en plasma).
Una Unidad Internacional de actividad de Factor VIII es equivalente a dicha cantidad de Factor VIII en 1 ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de Factor VIII se basa en la determinación empírica que 1 UI de Factor VIII por Kg de peso corporal incrementa la actividad de Factor VIII en plasma en un 2,5% de la actividad normal 2,5 UI/dl. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = Peso corporal (Kg) x Aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,4

La cantidad a ser administrada y la frecuencia de administración siempre deberán estar orientadas para la eficacia clínica de cada caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad de Factor VIII no deberá caer por debajo del nivel de actividad plasmática indicado en el período correspondiente (en % del normal; UI/dl). La tabla siguiente puede ser utilizada como una guía de dosificación en cirugía y episodios de sangrado:
Durante el curso del tratamiento, se aconsejan determinaciones apropiadas de Factor VIII como guía de dosificación a ser administrada y la frecuencia de la repetición de infusiones. En el caso particular de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un preciso monitoreo de la terapia de sustitución por medio de análisis de la coagulación (actividad plasmática del Factor VIII). Los pacientes pueden variar en forma individual su respuesta al Factor VIII, alcanzando niveles de recuperación diferentes in vivo y demostrando vidas medias diferentes.
Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son entre 20 a 40 UI de Factor VIII por kilogramo de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis mayores.

Los datos son insuficientes para recomendar el uso de Optivate® en niños menores de 6 años de edad.
Los pacientes deberán ser monitoreados para desarrollo de inhibidores de Factor VIII. Si los niveles plasmáticos esperados de actividad de Factor VIII no son obtenidos, o si el sangrado no es controlado con una dosis apropiada, se deberá realizar un análisis para determinar si está presente un inhibidor del Factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidores, el tratamiento con Factor VIII puede no ser efectivo y otras opciones terapéuticas deberán ser consideradas. El control de dichos pacientes deberá ser estrechamente supervisado y dirigido por, médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia, (ver también Precauciones)

Grado de hemorragia / Tipo de intervención quirúrgica	Nivel de Factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración del tratamiento (días)
Hemorragia		

Mª del Carmen Mariani Augusto de Larrosa

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 184 ENTRADAS

Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado oral	20 - 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos un día, hasta que el episodio de sangrado no cause más dolor o se logre la recuperación.
Hemartrosis, sangrado muscular o hematomas más extensos.	30 - 60	Repetir la infusión cada 12 - 24 horas durante 304 días o más hasta que el dolor y la incapacidad aguda sean resueltos.
Hemorragias amenazantes para la vida del paciente	60 - 100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza sea resuelta.
Cirugía		
Menor Incluyendo extracción dentaria	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta lograr la recuperación
Mayor	80 - 100 (pre y post quirúrgico)	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta una adecuada recuperación de la herida, luego tratamiento por al menos otros 7 días para mantener una actividad de Factor VIII de 30% a 60% (UI/dl)

Forma de administración:
Instrucciones para su administración. La reconstitución se realiza de la siguiente manera: Optivate® sólo deberá ser reconstituido con el agua estéril para inyectables (Ph. Eur.) provista con el producto. La presentación de 250 UI deberá ser reconstituida utilizando 2,5 ml de agua estéril para inyectables. Los envases de Optivate® y del agua estéril para inyectables deben encontrarse a una temperatura entre 20°C y 30°C, previo a la remoción del cierre flip-off del vial del producto.
Retire el cierre del vial de Optivate® y limpie el tapón con un algodón embebido en alcohol. Con cuidado, abra la ampolla de agua. Una vez realizado esto último, utilizando jeringa y aguja estériles retirar el volumen requerido de agua estéril para inyectables y transferir al vial conteniendo el concentrado de Factor VIII. Penetrando el tapón del vial de Optivate® con la aguja, el agua fluirá dentro del vial, el cual está al vacío.
IMPORTANTE: LA AGUJA FILTRANTE PROVISTA NO DEBE SER UTILIZADA PARA RETIRAR EL AGUA PARA INYECTABLES
Si el agua para ser utilizada en la reconstitución no fluye en el vial conteniendo el Factor VIII, esto indica pérdida del vacío. Si el vial no se encuentra al vacío o si el Factor VIII reconstituido es turbio o forma un gel o un coágulo, el vial no debe ser utilizado.
El vial deberá ser agitado para mezclar el producto y el vacío luego liberado sacando la jeringa de la aguja antes de extraer la aguja del vial de Optivate®.
Continuar agitando suavemente el vial hasta que la disolución sea completa. Una solución clara o ligeramente opalescente se deberá obtener dentro de los dos a dos minutos y medio, hasta un máximo de 5 minutos. La solución deberá ser clara o ligeramente opalescente. No utilizar soluciones que sean turbias o que posean sedimentos. El producto reconstituido deberá ser inspeccionado visualmente para presencia de partículas y decoloración previo a la administración. Infundir el producto lo antes posible luego de la reconstitución y siempre dentro de la hora de efectuada la misma.
LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA DEBERÁ SER ADMINISTRADA DENTRO DE LA HORA DE EFECTUADA LA RECONSTITUCIÓN. Descartar producto y agua estéril no utilizados, por métodos apropiados.
La solución reconstituida deberá ser retirada del vial a una jeringa plástica por medio de la aguja filtrante provista con el producto. Los pacientes que reciben el contenido de más de 1 vial pueden sumar estos contenidos en una jeringa de tamaño apropiado, vaciando el contenido de cada vial a través de su correspondiente aguja filtrante estéril por separado. Cada aguja filtrante estéril está diagramada y pensada para filtrar el contenido de un único vial de Optivate®.
El producto será administrado por vía intravenosa a una velocidad que no exceda los 3 ml por minuto (téngase en cuenta que un incremento en la velocidad de administración puede resultar en efectos adversos).

INCOMPATIBILIDADES:
En ausencia de estudios de compatibilidad, Optivate® no deberá ser mezclado con otros productos medicinales.
Sólo sets de infusión/inyección aprobados deberán ser utilizados con el producto reconstituido, ya que fallas en el tratamiento pueden ocurrir como consecuencia de la adsorción de Factor VIII de la coagulación plasmática humana a la superficie interna de algunos equipos de infusión.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del producto.

Ma. del Carmen Mariani Augusto de Larrosa
Apoderada

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 185 MESA DE ENTRADAS

ADVERTENCIAS:
Este producto es obtenido a partir de un pool de plasma humano que se somete a procesos de inactivación viral con el fin de minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades. Sin embargo, no es posible excluir la posibilidad de persistencia de dicho riesgo.
La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al Factor VIII es una conocida complicación en el control y manejo de los individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son usualmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del Factor VIII, las cuales son cuantificadas en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al Factor VIII antihemofílico, siendo dentro de los primeros 20 días de exposición el riesgo más alto. Raramente, los inhibidores pueden desarrollarse luego de los primeros 100 días de exposición. Los pacientes tratados con Factor VIII de la coagulación humana deberán ser cuidadosamente monitoreados mediante observaciones clínicas apropiadas y test de laboratorio para investigar el desarrollo de inhibidores. Para un control individual de cada paciente se recomienda que, cuando sea posible, se registre el nombre y número de lote de Optivate® que le es administrado.

PRECAUCIONES:
Como con cualquier producto proteico administrado por vía intravenosa, reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgicas son posibles. El producto contiene sólo trazas de otras proteínas humanas que no sean el Factor VIII y el Factor de von Willebrand. Los pacientes deberán ser informados de cualquier signo precoz de reacción de hipersensibilidad: hormigueo, urticaria generalizada, opresión del tórax, trastornos respiratorios, hipotensión y anafilaxis. Si estos síntomas ocurren, el paciente deberá ser advertido de discontinuar el uso del producto inmediatamente y contactar a su médico. En caso de shock, guías estándar para tratamiento de shock deberán ser observadas.
Cuando productos medicinales obtenidos a partir de plasma o sangre humana son administrados, enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infectantes no pueden ser totalmente excluidas. Esto es aplicable también a patógenos de origen desconocido. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infectantes es reducido por:
- Selección de donantes por entrevista médica y testeo e investigación tanto a nivel de pools de plasma como de cada donación individual para Antígeno de Hepatitis B y anticuerpos para HIV y HVC.
- Testeo de pools de plasma para material genómico de Hepatitis virósica C.
- Procedimientos de inactivación/remoción incluidos en los procesos de producción que han sido validados utilizando modelos virósicos e incluyen tratamiento solvente/detergente y calentamiento terminal a 80°C durante 72 horas.

Estos procedimientos son considerados efectivos para HIV, HVC, HVA, Parvovirus B19 y HVB.
Se recomienda una vacunación apropiada (hepatitis A y B) en todo paciente receptor de tratamiento con concentrados de Factor VIII obtenidos a partir de plasma humano.
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: No se conocen interacciones entre productos de Factor VIII humano para la coagulación y otros productos medicinales.
Embarazo y lactancia: No se han realizado estudios de reproducción en animales con Factor VIII. Debido a la ocurrencia rara de hemofilia A en mujeres, no hay disponible experiencia respecto al uso del Factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, el Factor VIII será utilizado durante el embarazo y la lactancia sólo si está claramente indicado.
Efectos sobre la capacidad para manejar u operar maquinarias: Ningún efecto ha sido observado.
Efectos mutagénicos y carcinogénicos: Estudios experimentales en especies heterólogas no son considerados necesarios desde que la experiencia clínica no provee ninguna evidencia para efectos mutagénicos y tumorígenos del Factor VIII de coagulación humana, con o sin su estabilizante natural, el Factor de von Willebrand.
Datos sobre seguridad preclínica: El Factor VIII y el Factor de von Willebrand de Optivate® son constituyentes normales del plasma humano y actúan en el mismo camino que las proteínas endógenas, por lo tanto no son relevantes testeos de seguridad toxicológica. Sin embargo, estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas en el ratón indicaron que la formulación de Optivate® no fue tóxica, aún a niveles 20 veces superiores a los utilizados en el hombre. En estos estudios, los distintos componentes del producto fueron suministrados a animales en diferentes y mayores proporciones para cada excipiente, comparadas con las utilizadas en una dosis clínica.

EFECTOS ADVERSOS:
Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (como ser angioedema, quemazón y pinchazos en el sitio de la infusión, hormigueo, acaloramiento, escalofríos, urticaria generalizada, opresión del tórax, trastornos respiratorios, hipotensión, cefaleas, letargo, náuseas, irritabilidad, picazón, taquicardia, vómitos) son observadas infrecuentemente y pueden en algunos casos progresar a anafilaxia severa (incluyendo shock). En raras ocasiones, ha sido observada fiebre.
Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al Factor VIII. Si dichos inhibidores se desarrollan, la condición se manifestará por una respuesta clínica insuficiente. En

Ma. del Carmen Marani Aubele de Larrosa

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica

4443

A.N.M.A.T. FOLIO 126 MESA DE ENTRADAS

dichos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.
No hay experiencia clínica en pacientes no tratados previamente.
Ninguno de los pacientes tratados previamente desarrolló inhibidores en el ensayo clínico.

SOBREDOSIS:
Ningún síntoma de sobredosis con Factor VIII de la coagulación humana ha sido reportado. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros Toxicológicos:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: TE (011) 4962-6666
- Hospital Posadas TE (011) 4654-6648

CONSERVACIÓN:
Optivate® debe ser conservado entre 2°C y 25°C en su envase original y protegido de la luz.

NO CONGELAR

Una vez reconstituido el producto es estable a temperatura ambiente (20°C a 30°C) durante 1 hora. Utilizar inmediatamente. Desechar si no es utilizado dentro de 1 hora de su reconstitución o si se formara algún coágulo o gel. Desechar la solución remanente y el frasco utilizado por medios adecuados.
No puede descartarse completamente la transmisión de agentes infecciosos cuando se administran productos medicinales elaborados a partir de sangre o plasma humano.

PRESENTACIÓN:
Envases conteniendo:
1 frasco-ampolla de 250 UI + 1 diluyente de 2,5 ml + 1 aguja filtrante.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 54.693

GP Pharm S.A.
Irala 1575 - C1164ACI CABA

Directora Técnica: Adriana M.E. Bava, Farmacéutica.

Elaborado por BPL, Bio Products Laboratory, Dagger Lane, Elstree, Herts, WD6 3BX, Inglaterra. Tel.: +44 (0)20 8258 2200

Fecha de última revisión: Septiembre 2008

MANTENGA ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ma. del Carmen Mariani Augusto de Larrosa
Apoderada

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica
GP Pharm S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 187 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO de PROSPECTO OPTIVATE 500 UI

OPTIVATE®
CONCENTRADO DE ALTA PUREZA DE FACTOR VIII
CON FACTOR VON WILLEBRAND
500 UI

Inyectable Liofilizado

Industria Inglesa — Venta Bajo Receta

FORMULA:
Cada frasco-ampolla de Optivate® 500 UI reconstituido en 5 ml contiene:

Factor VIII	100 UI/ml
Factor Von Willebrand	90-250 UI/ml
Cada frasco ampolla de Optivate reconstituido contiene valores de excipientes no superiores a:	
Sodio	390 mmol/l
Cloruro	390 mmol/l
Citrato	12 mmol/l
Calcio iónico	15 mmol/l
Polisorbato 20	3 g/l
Trehalosa dihidrato	33 g/l

Cada frasco-ampolla con disolvente contiene:

Agua estéril para inyectables	5 ml

DESCRIPCIÓN:
El producto Optivate® es un concentrado de alta pureza de Factor VIII de la coagulación humana con Factor von Willebrand (FvW) asociado (estabilizante natural del Factor VIII). No hay agregado de proteínas como estabilizantes. El producto es obtenido a partir de sangre de donantes seleccionados de los Estados Unidos de Norteamérica. Optivate® contiene 100 UI/ml de Factor VIII de la coagulación humana (ensayo cromogénico de Factor VIII de acuerdo con Ph. Eur.) cuando es reconstituido en agua estéril para inyectable. El contenido de Factor de von Willebrand es de 90 - 250 UI/ml medido acorde a la actividad del cofactor Ristocetin (VWF:RCo). La relación de Factor VIII a Factor de von Willebrand es aproximadamente 1 UI: 2,5 UI.
La actividad específica de Factor VIII de Optivate® se calcula en 800 UI/mg de proteína cuando el Factor de von Willebrand es descontado y no menos de 30 UI/mg de proteína cuando la presencia de Factor de von Willebrand es considerada en el cálculo.
Los métodos y procedimientos empleados para seguridad del producto incluyen:
- Selección de donantes por entrevista médica y tests de identificación en donaciones individuales y a nivel de pools de plasma para antígeno de hepatitis B y anticuerpos para HIV y hepatitis crónica C.
- Testeo de pools de plasma para material genómico de Hepatitis virósica C.
- Procedimientos de inactivación/remoción incluidos en los procesos de producción que han sido validados utilizando modelos virósicos e incluyen tratamientos solvente/ detergente y calentamiento seco terminal a 80° C durante 72 horas.

Estos procedimientos son considerados efectivos para HIV, HCV, HAV, Parvovirus B19 y HBV.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antihemorrágico: Factor VIII de la coagulación sanguínea.
Código ATC: B02B D02

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:
El complejo Factor VIII / Factor von Willebrand consiste de dos moléculas (Factor VIII y FvW) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando es infundido en un paciente hemofílico, el factor VIII se liga al Factor de von Willebrand en la circulación del paciente. El Factor VIII activado actúa como un co-factor para el Factor IX activado, acelerando la conversión de Factor X a Factor X activado. El Factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina entonces convierte el fibrinógeno en fibrina y un coágulo puede ser formado. La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al sexo debido a niveles disminuidos de Factor VIII:C y de lo que resulta en profusos sangrados a nivel de articulaciones, órganos internos o músculos, ya sea espontáneamente o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante la terapia de reemplazo los niveles plasmáticos de Factor VIII son incrementados, permitiendo una corrección temporaria de la deficiencia del Factor y una corrección de la

Ma. del Carmen Mariano Augusto de Larrosa
Apoderada

Doriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 188 MESA DE ENTRADAS

tendencia a sangrado. Además de su rol como una proteína protectora del Factor VIII, el Factor de von Willebrand interviene en la adhesión de plaquetas a sitios de injuria vascular y posee un rol en la agregación plaquetaria.

FARMACOCINÉTICA:
La farmacocinética de Optivate® ha sido evaluada en pacientes con hemofilia A severa luego de dosis en bolo de 50 UI/Kg. Los resultados fueron los siguientes: Recuperación incremental: 2,5 UI/dl por UI/Kg; T0,5 alfa: 2,7 horas; T0,5 beta: 12,0 horas; Tiempo Medio de Permanencia: 11,5 horas; Clearance: 2,16 dl/hora; AUC0, 45: 1,808 h. UI/dl.

INDICACIONES:
Profilaxis y tratamiento de sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de Factor VIII). Este producto puede ser utilizado en el control de la deficiencia de Factor VIII adquirida.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
El tratamiento deberá ser iniciado bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia.

Posología:
La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la severidad de la deficiencia de Factor VIII, de la localización y extensión del sangrado y de las condiciones clínicas del paciente.
El número de unidades de Factor VIII a administrar es expresado en Unidades Internacionales (UI), las cuales están referidas al estándar actual de la Organización Mundial de la Salud para productos con Factor VIII, La actividad de Factor VIII en plasma es expresada ya sea como un porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (referidas a un estándar internacional de Factor VIII en plasma).
Una Unidad Internacional de actividad de Factor VIII es equivalente a dicha cantidad de Factor VIII en 1 ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de Factor VIII se basa en la determinación empírica que 1 UI de Factor VIII por Kg de peso corporal incrementa la actividad de Factor VIII en plasma en un 2,5% de la actividad normal 2,5 UI/dl. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = Peso corporal (Kg) x Aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,4

La cantidad a ser administrada y la frecuencia de administración siempre deberán estar orientadas para la eficacia clínica de cada caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad de Factor VIII no deberá caer por debajo del nivel de actividad plasmática indicado en el período correspondiente (en % del normal; UI/dl). La tabla siguiente puede ser utilizada como una guía de dosificación en cirugía y episodios de sangrado:
Durante el curso del tratamiento, se aconsejan determinaciones apropiadas de Factor VIII como guía de dosificación a ser administrada y la frecuencia de la repetición de infusiones. En el caso particular de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un preciso monitoreo de la terapia de sustitución por medio de análisis de la coagulación (actividad plasmática del Factor VIII). Los pacientes pueden variar en forma individual su respuesta al Factor VIII, alcanzando niveles de recuperación diferentes in vivo y demostrando vidas medias diferentes.
Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son entre 20 a 40 UI de Factor VIII por kilogramo de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis mayores.

Los datos son insuficientes para recomendar el uso de Optivate® en niños menores de 6 años de edad. Los pacientes deberán ser monitoreados para desarrollo de inhibidores de Factor VIII. Si los niveles plasmáticos esperados de actividad de Factor VIII no son obtenidos, o si el sangrado no es controlado con una dosis apropiada, se deberá realizar un análisis para determinar si está presente un inhibidor del Factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidores, el tratamiento con Factor VIII puede no ser efectivo y otras opciones terapéuticas deberán ser consideradas. El control de dichos pacientes deberá ser estrechamente supervisado y dirigido por, médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia, (ver también Precauciones)

Grado de hemorragia / Tipo de intervención quirúrgica	Nivel de Factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración del tratamiento (días)

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica
GP Pharm S.A.

Ma. del Carmen Mariani Augusto de Larrosa
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 189 MESA DE ENTRADAS

Hemorragia		
Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado oral	20 - 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos un día, hasta que el episodio de sangrado no cause más dolor o se logre la recuperación.
Hemartrosis, sangrado muscular o hematomas más extensos.	30 - 60	Repetir la infusión cada 12 - 24 horas durante 304 días o más hasta que el dolor y la incapacidad aguda sean resueltos.
Hemorragias amenazantes para la vida del paciente	60 - 100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza sea resuelta.
Cirugía		
Menor Incluyendo extracción dentaria	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta lograr la recuperación
Mayor	80 - 100 (pre y post quirúrgico)	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta una adecuada recuperación de la herida, luego tratamiento por al menos otros 7 días para mantener una actividad de Factor VIII de 30% a 60% (UI/dl)

Forma de administración:
Instrucciones para su administración. La reconstitución se realiza de la siguiente manera: Optivate® sólo deberá ser reconstituido con el agua estéril para inyectables (Ph. Eur.) provista con el producto. La presentación de 500 UI deberá ser reconstituida utilizando 5 ml de agua estéril para inyectables. Los envases de Optivate® y del agua estéril para inyectables deben encontrarse a una temperatura entre 20°C y 30°C, previo a la remoción del cierre flip-off del vial del producto.
Retire el cierre del vial de Optivate® y limpie el tapón con un algodón embebido en alcohol. Con cuidado, abra la ampolla de agua. Una vez realizado esto último, utilizando jeringa y aguja estériles retirar el volumen requerido de agua estéril para inyectables y transferir al vial conteniendo el concentrado de Factor VIII. Penetrando el tapón del vial de Optivate® con la aguja, el agua fluirá dentro del vial, el cual está al vacío.
IMPORTANTE: LA AGUJA FILTRANTE PROVISTA NO DEBE SER UTILIZADA PARA RETIRAR EL AGUA PARA INYECTABLES
Si el agua para ser utilizada en la reconstitución no fluye en el vial conteniendo el Factor VIII, esto indica pérdida del vacío. Si el vial no se encuentra al vacío o si el Factor VIII reconstituido es turbio o forma un gel o un coágulo, el vial no debe ser utilizado.
El vial deberá ser agitado para mezclar el producto y el vacío luego liberado sacando la jeringa de la aguja antes de extraer la aguja del vial de Optivate®.
Continuar agitando suavemente el vial hasta que la disolución sea completa. Una solución clara o ligeramente opalescente se deberá obtener dentro de los dos a dos minutos y medio, hasta un máximo de 5 minutos. La solución deberá ser clara o ligeramente opalescente. No utilizar soluciones que sean turbias o que posean sedimentos. El producto reconstituido deberá ser inspeccionado visualmente para presencia de partículas y decoloración previo a la administración. Infundir el producto lo antes posible luego de la reconstitución y siempre dentro de la hora de efectuada la misma.
LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA DEBERÁ SER ADMINISTRADA DENTRO DE LA HORA DE EFECTUADA LA RECONSTITUCIÓN. Descartar producto y agua estéril no utilizados, por métodos apropiados.
La solución reconstituida deberá ser retirada del vial a una jeringa plástica por medio de la aguja filtrante provista con el producto. Los pacientes que reciben el contenido de más de 1 vial pueden sumar estos contenidos en una jeringa de tamaño apropiado, vaciando el contenido de cada vial a través de su correspondiente aguja filtrante estéril por separado. Cada aguja filtrante estéril está diagramada y pensada para filtrar el contenido de un único vial de Optivate®.
El producto será administrado por vía intravenosa a una velocidad que no exceda los 3 ml por minuto (téngase en cuenta que un incremento en la velocidad de administración puede resultar en efectos adversos).

INCOMPATIBILIDADES:
En ausencia de estudios de compatibilidad, Optivate® no deberá ser mezclado con otros productos medicinales.
Sólo sets de infusión/inyección aprobados deberán ser utilizados con el producto reconstituido, ya que fallas en el tratamiento pueden ocurrir como consecuencia de la adsorción de Factor VIII de la coagulación plasmática humana a la superficie interna de algunos equipos de infusión.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del producto.

Ma. del Carmen Mariani Augusto de Larrosa

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 190 MESA DE ENTRADAS

ADVERTENCIAS:
Este producto es obtenido a partir de un pool de plasma humano que se somete a procesos de inactivación viral con el fin de minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades. Sin embargo, no es posible excluir la posibilidad de persistencia de dicho riesgo.
La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al Factor VIII es una conocida complicación en el control y manejo de los individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son usualmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del Factor VIII, las cuales son cuantificadas en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al Factor VIII antihemofílico, siendo dentro de los primeros 20 días de exposición el riesgo más alto. Raramente, los inhibidores pueden desarrollarse luego de los primeros 100 días de exposición. Los pacientes tratados con Factor VIII de la coagulación humana deberán ser cuidadosamente monitoreados mediante observaciones clínicas apropiadas y test de laboratorio para investigar el desarrollo de inhibidores. Para un control individual de cada paciente se recomienda que, cuando sea posible, se registre el nombre y número de lote de Optivate® que le es administrado.

PRECAUCIONES:
Como con cualquier producto proteico administrado por vía intravenosa, reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgicas son posibles. El producto contiene sólo trazas de otras proteínas humanas que no sean el Factor VIII y el Factor de von Willebrand. Los pacientes deberán ser informados de cualquier signo precoz de reacción de hipersensibilidad: hormigueo, urticaria generalizada, opresión del tórax, trastomos respiratorios, hipotensión y anafilaxis. Si estos síntomas ocurren, el paciente deberá ser advertido de discontinuar el uso del producto inmediatamente y contactar a su médico. En caso de shock, guías estándar para tratamiento de shock deberán ser observadas.
Cuando productos medicinales obtenidos a partir de plasma o sangre humana son administrados, enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infectantes no pueden ser totalmente excluidas. Esto es aplicable también a patógenos de origen desconocido. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infectantes es reducido por:
- Selección de donantes por entrevista médica y testeo e investigación tanto a nivel de pools de plasma como de cada donación individual para Antígeno de Hepatitis B y anticuerpos para HIV y HVC.
- Testeo de pools de plasma para material genómico de Hepatitis virósica C.
- Procedimientos de inactivación/remoción incluidos en los procesos de producción que han sido validados utilizando modelos virósicos e incluyen tratamiento solvente/detergente y calentamiento terminal a 80°C durante 72 horas.

Estos procedimientos son considerados efectivos para HIV, HVC, HVA, Parvovirus B19 y HVB.
Se recomienda una vacunación apropiada (hepatitis A y B) en todo paciente receptor de tratamiento con concentrados de Factor VIII obtenidos a partir de plasma humano.
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: No se conocen interacciones entre productos de Factor VIII humano para la coagulación y otros productos medicinales.
Embarazo y lactancia: No se han realizado estudios de reproducción en animales con Factor VIII. Debido a la ocurrencia rara de hemofilia A en mujeres, no hay disponible experiencia respecto al uso del Factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, el Factor VIII será utilizado durante el embarazo y la lactancia sólo si está claramente indicado.
Efectos sobre la capacidad para manejar u operar maquinarias: Ningún efecto ha sido observado.
Efectos mutagénicos y carcinogénicos: Estudios experimentales en especies heterólogas no son considerados necesarios desde que la experiencia clínica no provee ninguna evidencia para efectos mutagénicos y tumorígenos del Factor VIII de coagulación humana, con o sin su estabilizante natural, el Factor de von Willebrand.
Datos sobre seguridad preclínica: El Factor VIII y el Factor de von Willebrand de Optivate® son constituyentes normales del plasma humano y actúan en el mismo camino que las proteínas endógenas, por lo tanto no son relevantes testeos de seguridad toxicológica. Sin embargo, estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas en el ratón indicaron que la formulación de Optivate® no fue tóxica, aún a niveles 20 veces superiores a los utilizados en el hombre. En estos estudios, los distintos componentes del producto fueron suministrados a animales en diferentes y mayores proporciones para cada excipiente, comparadas con las utilizadas en una dosis clínica.

EFECTOS ADVERSOS:
Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (como ser angioedema, quemazón y pinchazos en el sitio de la infusión, hormigueo, acaloramiento, escalofríos, urticaria generalizada, opresión del tórax, trastomos respiratorios, hipotensión, cefaleas, letargo, náuseas, irritabilidad, picazón, taquicardia, vómitos) son observadas infrecuentemente y pueden en algunos casos progresar a anafilaxia severa (incluyendo shock). En raras ocasiones, ha sido observada fiebre.
Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al Factor VIII. Si

Ma. del Carmen Mariani Augusto de Larrosa

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 191 MESA DE ENTRADAS

dichos inhibidores se desarrollan, la condición se manifestará por una respuesta clínica insuficiente. En dichos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.
No hay experiencia clínica en pacientes no tratados previamente.
Ninguno de los pacientes tratados previamente desarrolló inhibidores en el ensayo clínico.

SOBREDOSIS:
Ningún síntoma de sobredosis con Factor VIII de la coagulación humana ha sido reportado. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros Toxicológicos:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: TE (011) 4962-6666
- Hospital Posadas TE (011) 4654-6648

CONSERVACIÓN:
Optivate® debe ser conservado entre 2°C y 25°C en su envase original y protegido de la luz.

NO CONGELAR

Una vez reconstituido el producto es estable a temperatura ambiente (20°C a 30°C) durante 1 hora. Utilizar inmediatamente. Desechar si no es utilizado dentro de 1 hora de su reconstitución o si se formara algún coagulo o gel. Desechar la solución remanente y el frasco utilizado por medios adecuados.
No puede descartarse completamente la transmisión de agentes infecciosos cuando se administran productos medicinales elaborados a partir de sangre o plasma humano.

PRESENTACIÓN:
Envases conteniendo:
1 frasco-ampolla de 500 UI + 1 diluyente de 5 ml + 1 aguja filtrante.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 54.693

GP Pharm S.A.
Irala 1575 - C1164ACI - CABA

Directora Técnica: Adriana M.E. Bava, Farmacéutica.

Elaborado por BPL, Bio Products Laboratory, Dagger Lane, Elstree, Herts, WD6 3BX, Inglaterra. Tel.: +44 (0)20 8258 2200

Fecha de última revisión: Septiembre 2008

MANTENGA ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ma. del Carmen Marnan Augusto de Larrosa
Apoderada

4443

A.N.M.A.T. FOLIO 92 MESA DE ENTRADA

PROYECTO de PROSPECTO Optivate 1000 UI

OPTIVATE®
CONCENTRADO DE ALTA PUREZA DE FACTOR VIII
CON FACTOR VON WILLEBRAND
1000 UI

Inyectable Liofilizado

Industria Inglesa — Venta Bajo Receta

FORMULA:
Cada frasco-ampolla de Optivate® 1000 UI reconstituido en 10 ml contiene:

Factor VIII	100 UI/ml
Factor Von Willebrand	90-250 UI/ml

Cada frasco ampolla de Optivate reconstituido contiene valores de excipientes no superiores a:

Sodio	390 mmol/l
Cloruro	390 mmol/l
Citrato	12 mmol/l
Calcio iónico	15 mmol/l
Polisorbato 20	3 g/l
Trehalosa dihidrato	33 g/l

Cada frasco-ampolla con disolvente contiene:

Agua estéril para inyectables	10 ml

DESCRIPCIÓN:
El producto Optivate® es un concentrado de alta pureza de Factor VIII de la coagulación humana con Factor von Willebrand (FvW) asociado (estabilizante natural del Factor VIII). No hay agregado de proteínas como estabilizantes. El producto es obtenido a partir de sangre de donantes seleccionados de los Estados Unidos de Norteamérica. Optivate® contiene 100 UI/ml de Factor VIII de la coagulación humana (ensayo cromogénico de Factor VIII de acuerdo con Ph. Eur.) cuando es reconstituido en agua estéril para inyectable. El contenido de Factor de von Willebrand es de 90 - 250 UI/ml medido acorde a la actividad del cofactor Ristocetin (VWF:RCo). La relación de Factor VIII a Factor de von Willebrand es aproximadamente 1 UI: 2,5 UI.
La actividad específica de Factor VIII de Optivate® se calcula en 800 UI/mg de proteína cuando el Factor de von Willebrand es descontado y no menos de 30 UI/mg de proteína cuando la presencia de Factor de von Willebrand es considerada en el cálculo.
Los métodos y procedimientos empleados para seguridad del producto incluyen:
- Selección de donantes por entrevista médica y tests de identificación en donaciones individuales y a nivel de pools de plasma para antígeno de hepatitis B y anticuerpos para HIV y hepatitis crónica C.
- Testeo de pools de plasma para material genómico de Hepatitis virósica C.
- Procedimientos de inactivación/remoción incluidos en los procesos de producción que han sido validados utilizando modelos virósicos e incluyen tratamientos solvente/ detergente y calentamiento seco terminal a 80° C durante 72 horas.

Estos procedimientos son considerados efectivos para HIV, HCV, HAV, Parvovirus B19 y HBV.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antihemorrágico: Factor VIII de la coagulación sanguínea.
Código ATC: B02B D02

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:
El complejo Factor VIII / Factor von Willebrand consiste de dos moléculas (Factor VIII y FvW) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando es infundido en un paciente hemofílico, el factor VIII se liga al Factor de von Willebrand en la circulación del paciente. El Factor VIII activado actúa como un co-factor para el Factor IX activado, acelerando la conversión de Factor X a Factor X activado. El Factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina entonces convierte el fibrinógeno en fibrina y un coágulo puede ser formado. La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al sexo debido a niveles disminuidos de Factor VIII:C y de lo que resulta en profusos sangrados a nivel de articulaciones, órganos internos o músculos, ya sea espontáneamente o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante la terapia de reemplazo los niveles plasmáticos de Factor VIII son incrementados, permitiendo una corrección temporaria de la deficiencia del Factor y una corrección de la tendencia a sangrado. Además de su rol como una proteína protectora del Factor VIII, el Factor de von

Mª del Carmen Mariani Augusto

Adriana M.E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 193 MESA DE ENTRADAS

Willebrand interviene en la adhesión de plaquetas a sitios de injuria vascular y posee un rol en la agregación plaquetaria.

FARMACOCINÉTICA:
La farmacocinética de Optivate® ha sido evaluada en pacientes con hemofilia A severa luego de dosis en bolo de 50 UI/Kg. Los resultados fueron los siguientes: Recuperación incremental: 2,5 UI/dl por UI/Kg; T0,5 alfa: 2,7 horas; T0,5 beta: 12,0 horas; Tiempo Medio de Permanencia: 11,5 horas; Clearance: 2,16 dl/hora; AUC0, 45: 1,808 h. UI/dl.

INDICACIONES:
Profilaxis y tratamiento de sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de Factor VIII). Este producto puede ser utilizado en el control de la deficiencia de Factor VIII adquirida.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
El tratamiento deberá ser iniciado bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia.

Posología:
La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la severidad de la deficiencia de Factor VIII, de la localización y extensión del sangrado y de las condiciones clínicas del paciente.
El número de unidades de Factor VIII a administrar es expresado en Unidades Internacionales (UI), las cuales están referidas al estándar actual de la Organización Mundial de la Salud para productos con Factor VIII, La actividad de Factor VIII en plasma es expresada ya sea como un porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (referidas a un estándar internacional de Factor VIII en plasma).
Una Unidad Internacional de actividad de Factor VIII es equivalente a dicha cantidad de Factor VIII en 1 ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de Factor VIII se basa en la determinación empírica que 1 UI de Factor VIII por Kg de peso corporal incrementa la actividad de Factor VIII en plasma en un 2,5% de la actividad normal 2,5 UI/dl. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = Peso corporal (Kg) x Aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,4

La cantidad a ser administrada y la frecuencia de administración siempre deberán estar orientadas para la eficacia clínica de cada caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad de Factor VIII no deberá caer por debajo del nivel de actividad plasmática indicado en el período correspondiente (en % del normal; UI/dl). La tabla siguiente puede ser utilizada como una guía de dosificación en cirugía y episodios de sangrado:
Durante el curso del tratamiento, se aconsejan determinaciones apropiadas de Factor VIII como guía de dosificación a ser administrada y la frecuencia de la repetición de infusiones. En el caso particular de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un preciso monitoreo de la terapia de sustitución por medio de análisis de la coagulación (actividad plasmática del Factor VIII). Los pacientes pueden variar en forma individual su respuesta al Factor VIII, alcanzando niveles de recuperación diferentes in vivo y demostrando vidas medias diferentes.
Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son entre 20 a 40 UI de Factor VIII por kilogramo de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis mayores.

Los datos son insuficientes para recomendar el uso de Optivate® en niños menores de 6 años de edad. Los pacientes deberán ser monitoreados para desarrollo de inhibidores de Factor VIII. Si los niveles plasmáticos esperados de actividad de Factor VIII no son obtenidos, o si el sangrado no es controlado con una dosis apropiada, se deberá realizar un análisis para determinar si está presente un inhibidor del Factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidores, el tratamiento con Factor VIII puede no ser efectivo y otras opciones terapéuticas deberán ser consideradas. El control de dichos pacientes deberá ser estrechamente supervisado y dirigido por, médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia, (ver también Precauciones)

Grado de hemorragia / Tipo de intervención quirúrgica	Nivel de Factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración del tratamiento (días)
Hemorragia		

Ma. del Carmen Mariani Augusto de Larrosa

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica

A.N.M.A.T. FOLIO 194 MESA DE ENTRADAS

443

Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado oral	20 - 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos un día, hasta que el episodio de sangrado no cause más dolor o se logre la recuperación.
Hemartrosis, sangrado muscular o hematomas más extensos.	30 - 60	Repetir la infusión cada 12 - 24 horas durante 304 días o más hasta que el dolor y la incapacidad aguda sean resueltos.
Hemorragias amenazantes para la vida del paciente	60 - 100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza sea resuelta.
Cirugía		
Menor Incluyendo extracción dentaria	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta lograr la recuperación
Mayor	80 - 100 (pre y post quirúrgico)	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta una adecuada recuperación de la herida, luego tratamiento por al menos otros 7 días para mantener una actividad de Factor VIII de 30% a 60% (UI/dl)

Forma de administración:
Instrucciones para su administración. La reconstitución se realiza de la siguiente manera: Optivate® sólo deberá ser reconstituido con el agua estéril para inyectables (Ph. Eur.) provista con el producto. La presentación de 1000 UI deberá ser reconstituida utilizando 10 ml de agua estéril para inyectables. Los envases de Optivate® y del agua estéril para inyectables deben encontrarse a una temperatura entre 20°C y 30°C, previo a la remoción del cierre flip-off del vial del producto.
Retire el cierre del vial de Optivate® y limpie el tapón con un algodón embebido en alcohol. Con cuidado, abra la ampolla de agua. Una vez realizado esto último, utilizando jeringa y aguja estériles retirar el volumen requerido de agua estéril para inyectables y transferir al vial conteniendo el concentrado de Factor VIII. Penetrando el tapón del vial de Optivate® con la aguja, el agua fluirá dentro del vial, el cual está al vacío.
IMPORTANTE: LA AGUJA FILTRANTE PROVISTA NO DEBE SER UTILIZADA PARA RETIRAR EL AGUA PARA INYECTABLES
Si el agua para ser utilizada en la reconstitución no fluye en el vial conteniendo el Factor VIII, esto indica pérdida del vacío. Si el vial no se encuentra al vacío o si el Factor VIII reconstituido es turbio o forma un gel o un coágulo, el vial no debe ser utilizado.
El vial deberá ser agitado para mezclar el producto y el vacío luego liberado sacando la jeringa de la aguja antes de extraer la aguja del vial de Optivate®.
Continuar agitando suavemente el vial hasta que la disolución sea completa. Una solución clara o ligeramente opalescente se deberá obtener dentro de los dos a dos minutos y medio, hasta un máximo de 5 minutos. La solución deberá ser clara o ligeramente opalescente. No utilizar soluciones que sean turbias o que posean sedimentos. El producto reconstituido deberá ser inspeccionado visualmente para presencia de partículas y decoloración previo a la administración. Infundir el producto lo antes posible luego de la reconstitución y siempre dentro de la hora de efectuada la misma.
LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA DEBERÁ SER ADMINISTRADA DENTRO DE LA HORA DE EFECTUADA LA RECONSTITUCIÓN. Descartar producto y agua estéril no utilizados, por métodos apropiados.
La solución reconstituida deberá ser retirada del vial a una jeringa plástica por medio de la aguja filtrante provista con el producto. Los pacientes que reciben el contenido de más de 1 vial pueden sumar estos contenidos en una jeringa de tamaño apropiado, vaciando el contenido de cada vial a través de su correspondiente aguja filtrante estéril por separado. Cada aguja filtrante estéril está diagramada y pensada para filtrar el contenido de un único vial de Optivate®.
El producto será administrado por vía intravenosa a una velocidad que no exceda los 3 ml por minuto (téngase en cuenta que un incremento en la velocidad de administración puede resultar en efectos adversos).

INCOMPATIBILIDADES:
En ausencia de estudios de compatibilidad, Optivate® no deberá ser mezclado con otros productos medicinales.
Sólo sets de infusión/inyección aprobados deberán ser utilizados con el producto reconstituido, ya que fallas en el tratamiento pueden ocurrir como consecuencia de la adsorción de Factor VIII de la coagulación plasmática humana a la superficie interna de algunos equipos de infusión.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del producto.

Ma. del Carmen Mariani Augusto de Larrosa

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica
GP Pharm S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 195 MESA DE ENTRADAS

ADVERTENCIAS:
Este producto es obtenido a partir de un pool de plasma humano que se somete a procesos de inactivación viral con el fin de minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades. Sin embargo, no es posible excluir la posibilidad de persistencia de dicho riesgo.
La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al Factor VIII es una conocida complicación en el control y manejo de los individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son usualmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del Factor VIII, las cuales son cuantificadas en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al Factor VIII antihemofílico, siendo dentro de los primeros 20 días de exposición el riesgo más alto. Raramente, los inhibidores pueden desarrollarse luego de los primeros 100 días de exposición. Los pacientes tratados con Factor VIII de la coagulación humana deberán ser cuidadosamente monitoreados mediante observaciones clínicas apropiadas y test de laboratorio para investigar el desarrollo de inhibidores. Para un control individual de cada paciente se recomienda que, cuando sea posible, se registre el nombre y número de lote de Optivate® que le es administrado.

PRECAUCIONES:
Como con cualquier producto proteico administrado por vía intravenosa, reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgicas son posibles. El producto contiene sólo trazas de otras proteínas humanas que no sean el Factor VIII y el Factor de von Willebrand. Los pacientes deberán ser informados de cualquier signo precoz de reacción de hipersensibilidad: hormigueo, urticaria generalizada, opresión del tórax, trastornos respiratorios, hipotensión y anafilaxis. Si estos síntomas ocurren, el paciente deberá ser advertido de discontinuar el uso del producto inmediatamente y contactar a su médico. En caso de shock, guías estándar para tratamiento de shock deberán ser observadas.
Cuando productos medicinales obtenidos a partir de plasma o sangre humana son administrados, enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infectantes no pueden ser totalmente excluidas. Esto es aplicable también a patógenos de origen desconocido. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infectantes es reducido por:
- Selección de donantes por entrevista médica y testeo e investigación tanto a nivel de pools de plasma como de cada donación individual para Antígeno de Hepatitis B y anticuerpos para HIV y HVC.
- Testeo de pools de plasma para material genómico de Hepatitis virósica C.
- Procedimientos de inactivación/remoción incluidos en los procesos de producción que han sido validados utilizando modelos virósicos e incluyen tratamiento solvente/detergente y calentamiento terminal a 80°C durante 72 horas.

Estos procedimientos son considerados efectivos para HIV, HVC, HVA, Parvovirus B19 y HVB.
Se recomienda una vacunación apropiada (hepatitis A y B) en todo paciente receptor de tratamiento con concentrados de Factor VIII obtenidos a partir de plasma humano.
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: No se conocen interacciones entre productos de Factor VIII humano para la coagulación y otros productos medicinales.
Embarazo y lactancia: No se han realizado estudios de reproducción en animales con Factor VIII. Debido a la ocurrencia rara de hemofilia A en mujeres, no hay disponible experiencia respecto al uso del Factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, el Factor VIII será utilizado durante el embarazo y la lactancia sólo si está claramente indicado.
Efectos sobre la capacidad para manejar u operar maquinarias: Ningún efecto ha sido observado.
Efectos mutagénicos y carcinogénicos: Estudios experimentales en especies heterólogas no son considerados necesarios desde que la experiencia clínica no provee ninguna evidencia para efectos mutagénicos y tumorígenos del Factor VIII de coagulación humana, con o sin su estabilizante natural, el Factor de von Willebrand.
Datos sobre seguridad preclínica: El Factor VIII y el Factor de von Willebrand de Optivate® son constituyentes normales del plasma humano y actúan en el mismo camino que las proteínas endógenas, por lo tanto no son relevantes testeos de seguridad toxicológica. Sin embargo, estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas en el ratón indicaron que la formulación de Optivate® no fue tóxica, aún a niveles 20 veces superiores a los utilizados en el hombre. En estos estudios, los distintos componentes del producto fueron suministrados a animales en diferentes y mayores proporciones para cada excipiente, comparadas con las utilizadas en una dosis clínica.

EFECTOS ADVERSOS:
Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (como ser angioedema, quemazón y pinchazos en el sitio de la infusión, hormigueo, acaloramiento, escalofríos, urticaria generalizada, opresión del tórax, trastornos respiratorios, hipotensión, cefaleas, letargo, náuseas, irritabilidad, picazón, taquicardia, vómitos) son observadas infrecuentemente y pueden en algunos casos progresar a anafilaxia severa (incluyendo shock). En raras ocasiones, ha sido observada fiebre.
Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al Factor VIII. Si dichos inhibidores se desarrollan, la condición se manifestará por una respuesta clínica insuficiente. En

Ma. del Carmen Martínez Augusto
Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 196 MESA DE ENTRADAS

dichos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.
No hay experiencia clínica en pacientes no tratados previamente.
Ninguno de los pacientes tratados previamente desarrolló inhibidores en el ensayo clínico.

SOBREDOSIS:
Ningún síntoma de sobredosis con Factor VIII de la coagulación humana ha sido reportado. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros Toxicológicos:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: TE (011) 4962-6666
- Hospital Posadas TE (011) 4654-6648

CONSERVACIÓN:
Optivate® debe ser conservado entre 2°C y 25°C en su envase original y protegido de la luz.

NO CONGELAR

Una vez reconstituido el producto es estable a temperatura ambiente (20°C a 30°C) durante 1 hora. Utilizar inmediatamente. Desechar si no es utilizado dentro de 1 hora de su reconstitución o si se formara algún coagulo o gel. Desechar la solución remanente y el frasco utilizado por medios adecuados.
No puede descartarse completamente la transmisión de agentes infecciosos cuando se administran productos medicinales elaborados a partir de sangre o plasma humano.

PRESENTACIÓN:
Envases conteniendo:
1 frasco-ampolla de 1000 UI + 1 diluyente de 10 ml + 1 aguja filtrante.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 54.693

GP Pharm S.A.
Irala 1575 - C1164ACI- CABA

Directora Técnica: Adriana M.E. Bava, Farmacéutica.

Elaborado por BPL, Bio Products Laboratory, Dagger Lane, Elstree, Herts, WD6 3BX, Inglaterra. Tel.: +44 (0)20 8258 2200

Fecha de última revisión: Septiembre 2008

MANTENGA ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ma. del Carmen Murlani Aubert
de Larrosa
Apoderada

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica

4443

A.N.M.A.T. FOLIO 197 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO OPTIVATE 250UI

OPTIVATE®
CONCENTRADO DE ALTA PUREZA DE FACTOR VIII
CON FACTOR VON WILLEBRAND
250 UI
Inyectable Liofilizado

Industria Inglesa — Venta Bajo Receta

CONTENIDO: cada estuche de Optivate 250 UI contiene :

- 1 frasco-ampolla de Optivate 100 UI/ml de Factor VIII, polvo liofilizado a ser reconstituido en 2.5 ml de agua para inyectables
- 1 frasco ampolla con 5 ml de agua estéril para inyectables
- 1 aguja filtrante

PARA USO INTRAVENOSO SOLAMENTE

FORMULA:

Cada frasco-ampolla de Optivate® 250 UI reconstituido en 2,5 ml contiene:

Factor VIII	100 UI/ml
Factor Von Willebrand	90-250 UI/ml

Cada frasco ampolla de Optivate reconstituído contiene valores de excipientes no superiores a:

Sodio	390 mmol/l
Cloruro	390 mmol/l
Citrato	12 mmol/l
Calcio iónico	15 mmol/l
Polisorbato 20	3 g/l
Trehalosa dihidrato	33 g/l

Cada frasco-ampolla con disolvente contiene:
Agua estéril para inyectables .....2,5 ml

Posologia: Ver prospecto adjunto.

Lote Nº:

Vencimiento:

CONSERVACIÓN:
Optivate® debe ser conservado entre 2°C y 25°C en su envase original y protegido de la luz.
NO CONGELAR

Una vez reconstituido el producto es estable a temperatura ambiente (20°C a 30°C) durante 1 hora.
Utilizar inmediatamente. Desechar si no es utilizado dentro de 1 hora de su reconstitución o si se formara algún coágulo o gel. Desechar la solución remanente y el frasco utilizado por medios

Ma. del Carmen Mariani Augusto de Larrosa

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica
GP Pharm S.A.

4431

A.N.M.A.T. FOLIO 198 MESA DE ENTRADAS

adecuados.
No puede descartarse completamente la transmisión de agentes infecciosos cuando se administran productos medicinales elaborados a partir de sangre o plasma humano.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 54.693

GP Pharm S.A.
Irala 1575 C1164ACI CABA
Directora Técnica: Adriana M.E. Bava, Farmacéutica.
Elaborado por BPL, **Bio Products Laboratory**, Dagger Lane, Elstree, Herts, WD6 3BX, Inglaterra. Tel.: +44 (0)20 8258 2200

RA

MANTENGA ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mg. del Espinar Manuel Augusto de Larrosa
Apoderada

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica
GP Pharm S.A.

A.N.M.A.T.
FOLIO
199
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO OPTIVATE 500UI

OPTIVATE®
CONCENTRADO DE ALTA PUREZA DE FACTOR VIII
CON FACTOR VON WILLEBRAND
500 UI
Inyectable Liofilizado

Industria Inglesa — Venta Bajo Receta

CONTENIDO: cada estuche de Optivate 500 UI contiene :

- 1 frasco-ampolla de Optivate 100 UI/ml de Factor VIII, polvo liofilizado a ser reconstituido en 5 ml de agua para inyectables
- 1 frasco ampolla con 5 ml de agua estéril para inyectables
- 1 aguja filtrante

PARA USO INTRAVENOSO SOLAMENTE

FORMULA:

Cada frasco-ampolla de Optivate® 500 UI reconstituido en 5 ml contiene:

Factor VIII	100 UI/ml
Factor Von Willebrand	90-250 UI/ml

Cada frasco ampolla de Optivate reconstituído contiene valores de excipientes no superiores a:

Sodio	390 mmol/l
Cloruro	390 mmol/l
Citrato	12 mmol/l
Calcio iónico	15 mmol/l
Polisorbato 20	3 g/l
Trehalosa dihidrato	33 g/l

Cada frasco-ampolla con disolvente contiene:
Agua estéril para inyectables .....5 ml

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote Nº:

Vencimiento:

CONSERVACIÓN:
Optivate® debe ser conservado entre 2°C y 25°C en su envase original y protegido de la luz.
NO CONGELAR

Una vez reconstituido el producto es estable a temperatura ambiente (20°C a 30°C) durante 1 hora.

Ma. del Carmen Mariani Augusto de Larrosa
Apoderada

Juliana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica
GP Pharm S.A.

4443

A.N.M.A.T. FOLIO 201 MESA DE ENTRADA

PROYECTO DE ROTULO OPTIVATE 1000 UI

OPTIVATE®
CONCENTRADO DE ALTA PUREZA DE FACTOR VIII
CON FACTOR VON WILLEBRAND
1000 UI
Inyectable Liofilizado

Industria Inglesa — Venta Bajo Receta

CONTENIDO: cada estuche de Optivate 1000 UI contiene :

- 1 frasco-ampolla de Optivate 100 UI/ml de Factor VIII, polvo liofilizado a ser reconstituido en 10 ml de agua para inyectables
- 1 frasco ampolla con 10 ml de agua estéril para inyectables
- 1 aguja filtrante

PARA USO INTRAVENOSO SOLAMENTE

FORMULA:

Cada frasco-ampolla de Optivate® 1000 UI reconstituido en 10 ml contiene:

Factor VIII	100 UI/ml
Factor Von Willebrand	90-250 UI/ml

Cada frasco ampolla de Optivate reconstituido contiene valores de excipientes no superiores a:

Sodio	390 mmol/l
Cloruro	390 mmol/l
Citrato	12 mmol/l
Calcio iónico	15 mmol/l
Polisorbato 20	3 g/l
Trehalosa dihidrato	33 g/l

Cada frasco-ampolla con disolvente contiene:
Agua estéril para inyectables ..... 10 ml

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Vencimiento:

CONSERVACIÓN:
Optivate® debe ser conservado entre 2°C y 25°C en su envase original y protegido de la luz.
NO CONGELAR

Una vez reconstituido el producto es estable a temperatura ambiente (20°C a 30°C) durante 1

Ma. del Carmen Mariani Augusti de Larrosa

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica

4443

S.N.M.A.T. FOLIO 202 DE ENTRADAS

hora.
Utilizar inmediatamente. Desechar si no es utilizado dentro de 1 hora de su reconstitución o si se formara algún coágulo o gel. Desechar la solución remanente y el frasco utilizado por medios adecuados.
No puede descartarse completamente la transmisión de agentes infecciosos cuando se administran productos medicinales elaborados a partir de sangre o plasma humano.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 54.693

GP Pharm S.A.
Irala 1575 C1164ACI- CABA
Directora Técnica: Adriana M.E. Bava, Farmacéutica.
Elaborado por BPL, **Bio Products Laboratory**, Dagger Lane, Elstree, Herts, WD6 3BX, Inglaterra. Tel.: +44 (0)20 8258 2200

MANTENGA ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ma. del Carmen Marishi Quesada de Larrosa
Apoderada

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica
GP Pharm S.A.