



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1574

BUENOS AIRES, 12 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001816-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ESCADRA / GLATIRAMER ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 20 mg/ml, aprobada por Certificado N° 56.790.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 62 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1574

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 ESCADRA / GLATIRAMER ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 20 mg/ml, aprobada por Certificado N° 56.790 y Disposición N° 4279/12, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 24 a 53, para los prospectos y de fojas 20 a 23, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4279/12 los rótulos autorizados por las fojas 20 y los prospectos autorizados por las fojas 24 a 33, 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 N° 56.790 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

8

28



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N.º **1574**

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 N° 1-0047-0000-001816-13-4

DISPOSICIÓN N° **1574**

js

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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 N°.....**1574**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.790 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ESCADRA / GLATIRAMER ACETATO,

Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 20 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4279/12.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011130-11-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 4279/12.-	Rótulos de fs. 20 a 23, corresponde desglosar fs. 20. Prospectos de fs. 24 a 53, corresponde desglosar de fs. 24 a 33.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización N°



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

56.790 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....12.MAR.2013.....,del
mes de.....

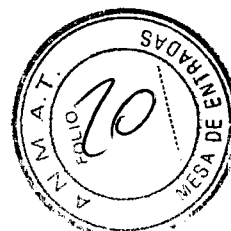
Expediente Nº 1-0047-0000-001816-13-4

DISPOSICIÓN Nº **1574**

js

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

1574



PROYECTO DE RÓTULO

ESCADRA
GLATIRAMER ACETATO
Solución Inyectable 20 mg/ml
Para inyección subcutánea únicamente

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO:

Envases conteniendo 28 jeringas prellenadas de Glatiramer Acetato 20mg/ml

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada contiene:

Glatiramer acetato	20,000 mg
Manitol apirógeno	40,000 mg
Agua calidad inyectables c.s.p.	1,000 ml

POSOLOGÍA

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Al abrigo de la luz.

Conservar en heladera entre 2°C a 8°C en su envase original y protegido de la luz. Cuando no pueda conservarse en heladera almacenar a temperatura ambiente menor a 25°C por un período no mayor a 30 días. No congelar.

VENCIMIENTO:

LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 56.790

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan, República Argentina.

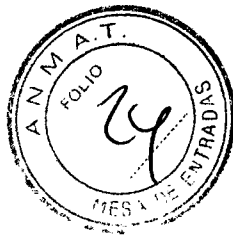
DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADOR: Estados Unidos N° 5105, Zona de Promoción Industrial El Triángulo, Tortuguitas, Provincia de Buenos Aires (MR PHARMA S.A.).


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

1574



PROYECTO DE PROSPECTO

**ESCADRA
GLATIRAMER ACETATO
Solución Inyectable 20 mg/ml
Para inyección subcutánea únicamente**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada contiene:

Glatiramer acetato	20,000 mg
Manitol apirógeno	40,000 mg
Agua calidad inyectables c.s.p.	1,000 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunoestimulante.
Código ATC: L03AX13

INDICACIONES

ESCADRA está indicado para reducir la frecuencia de las recaídas en pacientes con Esclerosis Múltiple en fase de Recaída o Remisión (EMRR), incluidos los pacientes que han sufrido un primer episodio clínico y que presentan una resonancia magnética con características consistentes con Esclerosis Múltiple.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El Glatiramer acetato, la sustancia activa de ESCADRA, es un acetato de polipéptidos sintéticos, conteniendo 4 aminoácidos naturales: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina con una fracción molar promedio de 0,141; 0,427; 0,095 y 0,338 respectivamente.

El Glatiramer acetato es un agente inmunomodulador, el cual modifica la respuesta autoinmune específica a la mielina.

El mecanismo por el cual el Glatiramer acetato ejerce sus efectos en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) aún no se ha dilucidado por completo. Sin embargo, se cree que el Glatiramer acetato actúa modificando los procesos inmunes que son actualmente considerados responsables de la patogénesis de la EM. La hipótesis deriva de conocer que reduce la incidencia y severidad de la encefalomielitis alérgica experimental (EAE), una condición que se induce en varias especies animales mediante la inmunización contra un material derivado del SNC que contiene mielina y que a menudo se utiliza como modelo animal experimental de la EM.

Los estudios en animales y en los sistemas *in vitro* sugieren que al ser administrado el Glatiramer acetato, las células T supresoras son inducidas y activadas en la periferia.

Debido a que el Glatiramer acetato puede modificar las funciones inmunes, existen preocupaciones acerca de su potencial para alterar respuestas


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
ABONERADA

11574



inmunológicas naturales. No hay evidencia de que el Glatiramer acetato haga esto, pero tampoco ha sido evaluado de forma sistemática.

FARMACOCINÉTICA

Los resultados obtenidos en los estudios farmacocinéticos realizados en humanos (voluntarios sanos) y en los estudios con animales concluyeron que una fracción importante de la dosis terapéutica administrada a los pacientes por vía subcutánea se hidroliza a nivel local. Los fragmentos más grandes de Glatiramer acetato pueden ser reconocidos por anticuerpos. Una fracción del material inyectado, ya sea intacto o parcialmente hidrolizado, se presume que entra en la circulación linfática, lo que le permite llegar a los ganglios linfáticos regionales, y una fracción puede entrar en la circulación sistémica intacta.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

ESCADRA es sólo para uso subcutáneo. No administrar por vía intravenosa. La dosis recomendada de glatiramer es de 20 mg/día.

ESCADRA está pensado para la autoadministración de cada paciente.

La primera inyección debe ser realizada bajo la supervisión de un profesional calificado en el cuidado de la salud.

Las siguientes inyecciones deberán realizarse en la presencia de otra persona, la cual deberá estar presente durante la aplicación y los 30 minutos siguientes.

Instrucciones de uso:

Dado que este producto debe ser refrigerado, deje la jeringa precargada a temperatura ambiente durante 20 minutos para permitir que la solución tome la temperatura ambiente.

Inspeccione la jeringa visualmente para detectar partículas antes de la administración. La solución en la jeringa debe ser transparente, incolora o ligeramente amarilla. Si se observan partículas, desechar la jeringa.

A fin de reducir la irritación local y dolor en el sitio de la inyección, ESCADRA deberá ser inyectado cada día en un sitio de inyección diferente. Las áreas para la auto-inyección, son los brazos, el abdomen, las caderas y los muslos. La jeringa precargada es para un solo uso. Descartar lo que no se haya utilizado.


CONTRAINDICACIONES

ESCADRA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Glatiramer acetato o al manitol.

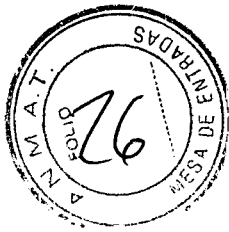
ADVERTENCIAS:

Reacciones inmediatamente posteriores a la inyección:

Aproximadamente 16% de los pacientes expuestos a glatiramer en comparación con el 4% de los pacientes tratados con placebo en 5 ensayos controlados con placebo experimentaron un conjunto de síntomas inmediatamente después de la inyección, que incluyeron a dos de los siguientes: enrojecimiento, dolor en el pecho, palpitaciones, ansiedad, disnea,


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA 



constricción de la garganta y urticaria. Los síntomas fueron generalmente transitorios y autolimitados y no requirieron tratamiento. En general, estos síntomas empiezan a manifestarse varios meses después del inicio del tratamiento, aunque pueden ocurrir antes, y el paciente puede experimentar uno o varios episodios de estos síntomas. Si cualquiera de estos síntomas en realidad representa un síndrome específico es incierto. Durante el período post-comercialización, se han notificado casos de pacientes con síntomas similares que recibieron atención médica de emergencia.

Se desconoce si interviene o no un mecanismo inmunológico en estos episodios, o si los episodios similares vistos en determinados pacientes tienen mecanismos idénticos.

Dolor en el pecho:

Aproximadamente 13% de los pacientes tratados con glatiramer comparado con el 6% de los pacientes tratados con placebo en 5 estudios controlados con placebo experimentaron, en por lo menos una oportunidad, lo que fue descrito como dolor de pecho transitorio. Aunque algunos de estos episodios se produjeron en el contexto de la post-inyección inmediata descrita anteriormente, muchos no lo hicieron. La relación temporal de este dolor en el pecho con la inyección de glatiramer no siempre se conoció. El dolor fue transitorio (por lo general duró sólo unos minutos), a menudo no asociado con otros síntomas y al parecer no tuvo secuelas clínicas. Algunos pacientes experimentaron más de un episodio y los episodios, por lo general, se iniciaron por lo menos 1 mes después del inicio del tratamiento. La patogénesis de este síntoma es desconocido.

Lipoatrofia y necrosis cutánea:

Se han reportado, durante la experiencia post-comercialización, lipoatrofia localizada en los sitios de inyección y raramente, necrosis cutánea. La lipoatrofia puede ocurrir en distintos momentos desde el inicio del tratamiento (a veces después de varios meses) y se cree que es permanente. No hay tratamiento conocido para la lipoatrofia. Para ayudar a reducir al mínimo posible estos eventos, se debe aconsejar al paciente seguir la técnica de inyección adecuada y rotar el punto de inyección diaria.

Efectos potenciales sobre la respuesta inmune:

Debido a que glatiramer puede modificar la respuesta inmune, puede interferir con las funciones inmunes. Por ejemplo, el tratamiento con glatiramer puede interferir con el reconocimiento de antígenos extraños de una manera que pueda alterar la respuesta del cuerpo ante un tumor y la defensa contra las infecciones. No hay evidencia de que glatiramer provoque esto, pero tampoco ha habido una evaluación sistemática de este riesgo. Debido a que glatiramer es un material antigénico, es posible que su uso pueda llevar a la inducción de respuestas en el huésped que sean desfavorables, pero no se ha realizado la vigilancia sistemática de estos efectos.

Aunque glatiramer se destina a reducir la respuesta autoinmune a la mielina, existe la posibilidad de que una alteración continua de la inmunidad celular debida al tratamiento crónico, pueda provocar efectos adversos.

En la mayoría de los pacientes expuestos a un tratamiento diario con la dosis recomendada se forman anticuerpos reactivos al Glatiramer acetato. Estudios realizados en ratas y monos han sugerido que los complejos inmunes se depositan en los glomérulos renales. Por otra parte, en un ensayo controlado de 125 pacientes con EMRR a los que se les administró 20 mg/día de

Monte Verde
 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSA
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA



glatiramer por vía subcutánea durante 2 años, los niveles de IgG en suero alcanzaron por lo menos 3 veces los valores basales en el 80% de los pacientes a los 3 meses del inicio del tratamiento. A los 12 meses de tratamiento, sin embargo, el 30% de los pacientes aún tenía los niveles de IgG por lo menos 3 veces los valores basales, y el 90% tenían niveles por encima del valor inicial a los 12 meses. Los anticuerpos son exclusivamente del subtipo IgG y predominantemente del subtipo IgG-1. No se detectaron anticuerpos de tipo IgE en ninguno de los 94 sueros probados; sin embargo, puede asociarse anafilaxia con la administración de la mayoría de las sustancias extrañas, y por lo tanto, este riesgo no puede ser excluido.

PRECAUCIONES:

Uso en el embarazo:

Categoría B de la FDA

La administración de Glatiramer acetato por vía subcutánea a ratas y conejas preñadas no produjo efectos adversos en el desarrollo de la descendencia. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, glatiramer debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

En ratas o conejos que recibieron Glatiramer acetato en inyección subcutánea durante el período de organogénesis, no hubo efectos adversos en el desarrollo embrionario-fetal con dosis mayores a 37,5 mg/kg/día (18 y 36 veces, la dosis terapéutica de 20 mg/día en humanos sobre una base de mg/m^2). En las ratas que recibieron Glatiramer acetato por vía subcutánea a dosis de hasta 36 mg/kg a partir del día 15 del embarazo y a través de la lactancia, no fueron observados efectos significativos sobre el parto ni en el crecimiento y el desarrollo de los descendientes.

Los efectos de glatiramer en el parto en las mujeres embarazadas son desconocidos.

Debe considerarse el uso de una protección anticonceptiva mientras se utilice este producto medicinal.

Uso durante la lactancia:

Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana, debe aplicarse ESCADRA con precaución cuando se trata de una madre en período de lactancia.

Uso en Pediatría:

La seguridad y efectividad de ESCADRA no ha sido establecida en pacientes menores de 18 años de edad.

Uso en ancianos:


ESCADRA no ha sido estudiado específicamente en ancianos.

Uso en pacientes con Insuficiencia Renal y / o Hepática:

La farmacocinética de ESCADRA en pacientes con disfunción renal y/o hepática no ha sido determinada.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias:

No se han llevado a cabo estudios para evaluar los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA 



Interacciones:

Las interacciones entre glatiramer y otras drogas no han sido completamente evaluadas. Los resultados de los ensayos clínicos existentes no sugieren interacciones significativas entre glatiramer y otras terapias comúnmente usadas en pacientes con EM, incluyendo el uso simultáneo de corticosteroides durante un máximo de 28 días. Glatiramer no ha sido formalmente evaluada en combinación con interferón beta.

REACCIONES ADVERSAS

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Incidencia en ensayos clínicos controlados:

Entre los 563 pacientes tratados con glatiramer en ensayos clínicos ciegos, controlados con placebo, aproximadamente el 5% de los sujetos interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más comúnmente asociadas con la discontinuación fueron: reacciones en el sitio de la inyección, disnea, urticaria, vasodilatación e hipersensibilidad. Las reacciones adversas más comunes fueron: reacciones en el sitio de inyección, vasodilatación, erupción, disnea y dolor torácico.

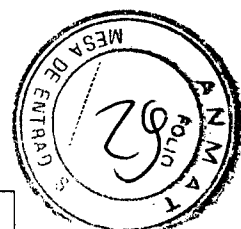
La tabla 1 lista los signos y síntomas derivados del tratamiento que se produjeron en al menos 2% de los pacientes tratados con glatiramer en ensayos controlados con placebo. Estos signos y síntomas fueron numéricamente más comunes en pacientes tratados con glatiramer que en los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas fueron generalmente de intensidad leve.

Tabla 1: Reacciones adversas en ensayos clínicos controlados con una incidencia $\geq 2\%$ de los pacientes y más frecuente con glatiramer que con placebo

Órganos y sistemas	Eventos adversos	Glatiramer (n=563)	Placebo (n=564)
Sangre y sistema linfático	Linfadenopatía	7%	3%
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	9%	4%
	Taquicardia	5%	2%
Trastornos oculares	Trastornos oculares	3%	1%
	Diplopía	3%	2%
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	15%	11%
	Vómitos	7%	4%
	Disfagia	2%	1%
Trastornos generales y del sitio de administración	Eritema del sitio	43%	10%
	Dolor del sitio	40%	20%
	Prurito del sitio	27%	4%
	Pápula del sitio	26%	6%
	Astenia	22%	21%
	Dolor	20%	17%
	Edema del sitio	19%	4%


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

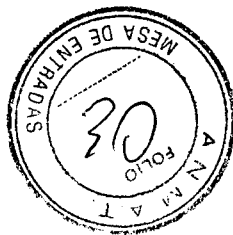


	Dolor de pecho	13%	6%
	Inflamación del sitio	9%	1%
	Edema	8%	2%
	Reacción del sitio	8%	1%
	Fiebre	6%	5%
	Hipersensibilidad del sitio	4%	0%
	Reacción local	3%	1%
	Escalofríos	3%	1%
	Edema facial	3%	1%
	Edema periférico	3%	2%
	Fibrosis del sitio	2%	1%
	Atrofia del sitio*	2%	0%
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	3%	2%
Infecciones e infestaciones	Infección	30%	28%
	Gripe	14%	13%
	Rinitis	7%	5%
	Bronquitis	6%	5%
	Gastroenteritis	6%	4%
	Candidiasis vaginal	4%	2%
Trastornos nutricionales y del metabolismo	Aumento de peso	3%	1%
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	12%	10%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (quistes y pólipos)	Tumores benignos de la piel	2%	1%
Trastornos del Sistema Nervioso	Temblor	4%	2%
	Migraña	4%	2%
	Síncope	3%	2%
	Trastornos del habla	2%	1%
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	13%	10%
	Nerviosismo	2%	1%
Trastornos renales y urinarios	Urgencia urinaria	5%	4%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	14%	4%
	Tos	6%	5%
	Laringoespasmo	2%	1%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash	19%	11%
	Hiperhidrosis	7%	5%
	Prurito	5%	4%
	Urticaria	3%	1%
	Trastornos cutáneos	3%	1%
Trastornos vasculares	Vasodilatación	20%	5%

* Atrofia del sitio de inyección comprende los términos relacionados con la lipoatrofia localizada en el sitio de inyección


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728


 MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA



Las reacciones adversas que se produjeron sólo en 4-5 sujetos más en el grupo tratado con glatiramer que en el grupo placebo (menos del 1% de diferencia), pero para las que no puede quedar excluida una relación con glatiramer, fueron artralgia y herpes simple.

En todos los pacientes que participaron en el programa clínico de glatiramer se realizaron análisis de laboratorio. Los valores de laboratorio clínicamente significativos de hematología, química, y análisis de orina fueron similares en ambos grupos (tratados con glatiramer y placebo) en los ensayos clínicos. En ensayos controlados, un paciente interrumpió el tratamiento debido a trombocitopenia ($16 \times 10^9/L$), que se resolvió después de la interrupción del tratamiento.

Los datos sobre reacciones adversas que se produjeron en los ensayos clínicos controlados fueron analizados para evaluar diferencias en base al sexo. No se identificaron diferencias clínicamente significativas. Noventa y seis por ciento de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron de raza blanca. La mayoría de los pacientes tratados con glatiramer tenían edades entre 18 y 45 años. En consecuencia, los datos son insuficientes para llevar a cabo un análisis de la incidencia de reacciones adversas relacionadas con subgrupos de edad clínicamente relevantes.

Otras reacciones adversas:

En los párrafos que siguen, se presentan las frecuencias de reacciones adversas clínicas menos comunes. Debido a que los informes incluyen reacciones observadas en los estudios previos a la comercialización y sin control ($n = 979$), el papel de glatiramer en su relación de causalidad no se pudo determinar de manera fiable. Por otra parte, la variabilidad asociada con la notificación de reacciones adversas, la terminología utilizada para describir reacciones adversas, etc., limitan el valor de la frecuencia de estimaciones cuantitativas. Las frecuencias de cada reacción se calculan como el número de los pacientes que utilizaron glatiramer y reportaron una reacción dividida por el número total de pacientes expuestos a glatiramer. Todas las reacciones reportadas son incluidas, excepto las que ya figuran en la tabla anterior, las que son demasiado generales para ser informativas, y las que no fueron razonablemente asociadas con el uso de la droga. Las reacciones se clasifican dentro de las categorías del sistema corporal y se enumeran en orden decreciente de frecuencia, de acuerdo con la siguiente clasificación: frecuentes aquéllas que ocurrieron en al menos 1/100 pacientes e infrecuentes aquéllas que ocurrieron entre 1/100 y 1/1000 pacientes.

Cuerpo en general:

- Frecuentes: absceso.
- Poco frecuentes: hematoma en el sitio de inyección, fibrosis en el lugar de la inyección, cara de luna llena, celulitis, edema generalizado, hernia, enfermedad del suero, intento de suicidio, hipertrofia en el lugar de la inyección, melanosis en el lugar de la inyección, lipoma, y reacciones de fotosensibilidad.

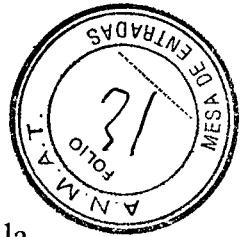
Cardiovasculares:

- Frecuentes: hipertensión.
- Poco frecuentes: hipotensión, chasquido mesosistólico, soplo sistólico, fibrilación auricular, bradicardia, cuarto ruido cardíaco, hipotensión postural y venas varicosas.

Aparato digestivo:


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA 



- Poco frecuentes: Sequedad de boca, estomatitis, sensación de ardor en la lengua, colecistitis, colitis, úlcera esofágica, esofagitis, carcinoma gastrointestinal, hemorragia gingival, hepatomegalia, aumento del apetito, melena, ulceración bucal, trastornos pancreáticos, pancreatitis, hemorragia rectal, tenesmo, decoloración de la lengua y úlcera duodenal.

Endocrino:

- Poco frecuentes: Bocio, hipertiroidismo e hipotiroidismo.

Gastrointestinales:

- Frecuentes: urgencia intestinal, moniliasis oral, agrandamiento de las glándulas salivales, caries dentales y estomatitis ulcerativa.

Enfermedades Hematológicas y Linfáticas:

- Poco frecuentes: leucopenia, anemia, cianosis, eosinofilia, hematemesis, linfedema, pancitopenia y esplenomegalia.

Metabólicos y nutricionales:

- Poco frecuente: Pérdida de peso, intolerancia al alcohol, síndrome de Cushing, gota, cicatrización anormal, y xantomas.

Trastornos músculo esqueléticos:

- Poco frecuentes: artritis, atrofia muscular, dolor óseo, bursitis, dolor renal, trastornos musculares, miopatía, osteomielitis, dolor tendinoso, y tenosinovitis.

Nervioso:

- Frecuentes: sueños anormales, labilidad emocional y estupor.

- Poco frecuente: afasia, ataxia, convulsiones, parestesia peribucal, despersonalización, alucinaciones, hostilidad, hipocinesia, coma, trastorno de la concentración, parálisis facial, disminución de la libido, reacción maníaca, deterioro de la memoria, mioclonías, neuralgia, reacción paranoica, paraplejía, depresión psicótica, y estupor transitorio.

Respiratorias:

- Frecuentes: hiperventilación y fiebre del heno.

- Poco frecuentes: asma, neumonía, epistaxis, hipoventilación y alteración de la voz.

Piel y anexos:

- Frecuentes: eczema, herpes zoster, erupción pustulosa, atrofia de la piel y verrugas.

- Poco frecuentes: Sequedad de la piel, hipertrofia de la piel, dermatitis, furunculosis, psoriasis, angioedema, dermatitis de contacto, eritema nudoso, dermatitis micótica, erupción maculopapular, pigmentación, neoplasia benigna de piel, carcinoma de piel, estrías y exantema vesiculobuloso.

Sentidos especiales:

- Frecuentes: defecto del campo visual.

- Poco frecuentes: Sequedad en los ojos, otitis externa, ptosis, úlcera corneal catarata, midriasis, neuritis óptica, fotofobia y pérdida del gusto.


Urogenitales:

- Frecuentes: amenorrea, hematuria, impotencia, menorragia, prueba de Papanicolaou sospechosa, aumento de la frecuencia urinaria y hemorragia vaginal.

- Poco frecuentes: vaginitis, dolor en el flanco (renal), aborto, congestión mamaria, aumento mamario, carcinoma *in situ* del cuello uterino, mamas fibroquísticas, cálculos renales, nicturia, quiste de ovario, priapismo, pielonefritis, función sexual anormal y uretritis.

Experiencia post-comercialización:

Los informes de eventos adversos que ocurrieron durante el tratamiento con glatiramer no mencionados anteriormente y que han sido recibidos desde su


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

1574



introducción en el mercado y que pueden o no tener relación causal con glatiramer se enumeran a continuación. Debido a que estos eventos se notifican voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal en relación con la exposición al fármaco.

- *Cuerpo en general*: sepsis, síndrome de lupus eritematoso sistémico, abdomen agrandado, hidrocefalia, hipersensibilidad en el lugar de la inyección, reacción alérgica, reacción anafiláctica.
- *Sistema cardiovascular*: Trombosis, enfermedad vascular periférica, derrame pericárdico, infarto de miocardio, tromboflebitis profunda, oclusión coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, cardiomegalia, arritmias, angina de pecho.
- *Sistema Digestivo*: edema de lengua, úlcera de estómago, hemorragia, alteración de la función hepática, daño hepático, hepatitis, eructos, cirrosis hepática, colelitiasis.
- *Hematológicas y del sistema linfático*: trombocitopenia, reacción similar al linfoma, leucemia aguda.
- *Trastornos metabólicos y nutricionales*: hipercolesterolemia.
- *Sistema músculo esquelético*: artritis reumatoide, espasmo generalizado.
- *Sistema Nervioso*: mielitis, meningitis, tumores del SNC, accidente cerebrovascular, edema cerebral, sueños anormales, afasia, convulsiones, neuralgia.
- *Sistema respiratorio*: embolia pulmonar, derrame pleural, carcinoma de pulmón, fiebre del heno.
- *Sentidos especiales*: glaucoma, ceguera, defectos del campo visual.
- *Sistema Urogenital*: neoplasia urogenital, anormalidad de la orina, carcinoma de ovario, nefrosis, insuficiencia renal, cáncer de mama, carcinoma de vejiga, aumento de la frecuencia urinaria.

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

Se han reportado pocos casos de sobredosificación con ESCADRA (hasta 80 mg de Glatiramer acetato). Estos casos fueron asociados con las reacciones adversas mencionadas.

No hay experiencia clínica con dosis superiores a 80 mg de Glatiramer acetato.

En los ensayos clínicos, las dosis diarias de hasta 30 mg de Glatiramer acetato durante un período máximo de 24 meses están asociadas con las reacciones adversas mencionadas.

En caso de sobredosificación los pacientes deben ser controlados e instituir la terapia sintomática y de sostén que resulte apropiada.

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

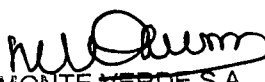
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA



1574



CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA
TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Al abrigo de la luz.
Conservar en heladera entre 2° C a 8° C en su envase original y protegido de la luz. Cuando no pueda conservarse en heladera almacenar a temperatura ambiente menor a 25° C por un período no mayor a 30 días. No congelar.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 28 jeringas prellenadas de 20mg/ml

Fecha de última revisión: / /

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 56.790

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADOR: Estados unidos N° 5105, Zona de Promoción Industrial El Triángulo, Tortuguitas, Provincia de Buenos Aires (MR PHARMA S.A.).


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA