



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

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

DISPOSICIÓN N° **6052**

BUENOS AIRES, **16 OCT 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015717-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAXTER ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RECOMBINANTE / FACTOR VIII RECOMBINANTE (r-FAH), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 250 UI - 500 UI - 1000 UI, aprobada por Certificado N° 47.579.

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.

RA  
CS



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

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

DISPOSICIÓN N° **6052**

Que a fojas 183 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 RECOMBINANTE / FACTOR VIII RECOMBINANTE (r-FAH), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 250 UI - 500 UI - 1000 UI, aprobada por Certificado N° 47.579 y Disposición N° 7696/98, propiedad de la firma BAXTER ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 73 a 83, 87 a 97 y 101 a 111, para los prospectos y de fojas 70 a 72, 84 a 86 y 98 a 100, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7696/98 los prospectos autorizados por las fojas 73 a 83 y los rótulos autorizados por las fojas 70 a 72, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

S.

APA  
CS



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

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

DISPOSICIÓN N° **6052**

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° 47.579 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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.

R/A

CA

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015717-12-8

DISPOSICIÓN N°

js

**6052**

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



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

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°..... **6052**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.579 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAXTER ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RECOMBINANTE / FACTOR VIII RECOMBINANTE (r-FAH), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 250 UI - 500 UI - 1000 UI.-

S.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7696/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007599-98-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 3740/10.-	Rótulos de fs. 70 a 72, 84 a 86 y 98 a 100, corresponde desglosar fs. 70 a 72. Prospectos de fs. 73 a 83, 87 a 97 y 101 a 111, corresponde desglosar de fs. 73 a 83.-

RA  
Caj

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



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma BAXTER ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de  
Autorización N° 47.579 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días.....,del mes de.....**16 OCT 2012**.....

RA

CS

Expediente N° 1-0047-0000-015717-12-8

DISPOSICIÓN N°

js

**6052**

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



6052

Recombinante

Proyecto de rótulos

Original

**RECOMBINATE 250 UI**  
**Factor VIII Recombinante (r-FAH)**

Venta bajo receta

Polvo liofilizado inyectable

Industria Estadounidense

**COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA**

Cada frasco ampolla del producto liofilizado contiene:

<b>Factor VIII Recombinante</b>	<b>250 UI*</b>
Albúmina	125 mg
Polietilenglicol (3350)	15 mg
Sodio (catión)	1,8 mEq
Histidina	0,55 mmoles
Calcio (catión)	2 mg
Polisorbato 80	0,375 mg

Cada frasco ampolla de solvente contiene:

Agua estéril 10 ml  
apirógena para inyectables

El producto no contiene conservador.

(\* ) 1 UI (Unidad Internacional) de Factor VIII referida al Standard Internacional de la OMS.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Intravenosa

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Ver prospecto adjunto

**CONTENIDO:**

- 1 Frasco ampolla con 250 UI del producto liofilizado
- 1 Frasco ampolla con 10 ml de agua estéril para inyectables, USP
- 1 Dispositivo de transferencia sin aguja Baxject II

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Mantener entre 2°C y 30°C

Recombinante puede ser almacenado refrigerado o a temperatura ambiente, sin exceder los 30°C

No congelar para prevenir el daño del frasco del solvente.

El producto debe utilizarse dentro del período de vida útil, impreso en el envase.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**PRODUCTO ELABORADO POR:**

Baxter Healthcare Corporation  
EE.UU.

**REPRESENTADO Y DISTRIBUIDO EN ARGENTINA POR:**

Baxter Argentina S.A.  
Entre Ríos 1632,  
(B1636GBL) Olivos,  
Pcia. de Buenos Aires,  
Argentina.

**Acondicionamiento y depósito:**

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

Especialidad Medicinal autorizada por A.N.M.A.T.  
Certificado N° 47.579

**Dirección Técnica:** Pamela C. Marcuzzi,  
Farmacéutica

RA  
CS

Cynthia Testolin  
Baxter Argentina S.A.  
Aboderada

Cynthia Testolin  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica  
MN: 13 481



6052

Recombinante

Proyecto de rótulos

Original

**RECOMBINANTE 500 UI**  
**Factor VIII Recombinante (r-FAH)**

Venta bajo receta

Polvo liofilizado inyectable

Industria Estadounidense

**COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA**

Cada frasco ampolla del producto liofilizado contiene:

<b>Factor VIII Recombinante</b>	<b>500 UI*</b>
Albúmina	125 mg
Polietilenglicol (3350)	15 mg
Sodio (catión)	1,8 mEq
Histidina	0,55 mmoles
Calcio (catión)	2 mg
Polisorbato 80	0,750 mg

Cada frasco ampolla de solvente contiene:

Agua estéril 10 ml  
apirógena para inyectables

El producto no contiene conservador.

(\* ) 1 UI (Unidad Internacional) de Factor VIII referida al Standard Internacional de la OMS.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Intravenosa

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Ver prospecto adjunto

**CONTENIDO:**

- 1 Frasco ampolla con 500 UI del producto liofilizado
- 1 Frasco ampolla con 10 ml de agua estéril para inyectables, USP
- 1 Dispositivo de transferencia sin aguja Baxject II

RA  
CS

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Mantener entre 2°C y 30°C

Recombinante puede ser almacenado refrigerado o a temperatura ambiente, sin exceder los 30°C

No congelar para prevenir el daño del frasco del solvente.

El producto debe utilizarse dentro del período de vida útil, impreso en el envase.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**PRODUCTO ELABORADO POR:**

Baxter Healthcare Corporation  
EE.UU.

**REPRESENTADO Y DISTRIBUIDO EN ARGENTINA POR:**

Baxter Argentina S.A.  
Entre Ríos 1632,  
(B1636GBL) Olivos,  
Pcia. de Buenos Aires,  
Argentina.

**Acondicionamiento y depósito:**

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

Especialidad Medicinal autorizada por A.N.M.A.T.  
Certificado N° 47.579

**Dirección Técnica:** Pamela C. Marcuzzi,  
Farmacéutica

Cynthia Testolin  
Baxter Argentina S.A.  
Apoderada

Cynthia Testolin  
Farmacéutica  
Co- Directora Técnica  
MN: 13 481



Recombinate

Proyecto de rótulos

**6052**

Original

# **RECOMBINATE 1000 UI** **Factor VIII Recombinante (r-FAH)**

Venta bajo receta

**Polvo liofilizado inyectable**

Industria Estadounidense

## **COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA**

Cada frasco ampolla del producto liofilizado contiene:

<b>Factor VIII Recombinante</b>	<b>1000 UI*</b>
Albúmina	125 mg
Polietilenglicol (3350)	15 mg
Sodio (catión)	1,8 mEq
Histidina	0,55 mmoles
Calcio (catión)	2 mg
Polsorbato 80	1,5 mg

Cada frasco ampolla de solvente contiene:

Agua estéril	10 ml
--------------	-------

apirógena para inyectables

El producto no contiene conservador.

(\*) 1 UI (Unidad Internacional) de Factor VIII referida al Standard Internacional de la OMS.

## **VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Intravenosa

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Ver prospecto adjunto

## **CONTENIDO:**

- 1 Frasco ampolla con 1000 UI del producto liofilizado
- 1 Frasco ampolla con 10 ml de agua estéril para inyectables, USP
- 1 Dispositivo de transferencia sin aguja Baxject II

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Mantener entre 2°C y 30°C

Recombinate puede ser almacenado refrigerado o a temperatura ambiente, sin exceder los 30°C

No congelar para prevenir el daño del frasco del solvente.

El producto debe utilizarse dentro del período de vida útil, impreso en el envase.

## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

## **PRODUCTO ELABORADO POR:**

Baxter Healthcare Corporation  
EE.UU.

## **REPRESENTADO Y DISTRIBUIDO EN ARGENTINA POR:**

Baxter Argentina S.A.  
Entre Ríos 1632,  
(B1636GBL) Olivos,  
Pcia. de Buenos Aires,  
Argentina.

## **Acondicionamiento y depósito:**

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

Especialidad Medicinal autorizada por A.N.M.A.T.  
Certificado N° 47.579

**Dirección Técnica:** Pamela C. Marcuzzi,  
Farmacéutica

Cynthia Testolin  
Baxter Argentina S.A.  
Apoderada

Cynthia Testolin  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica  
MN: 13.481





8052

Recombinate

Proyecto de prospecto

Original

# RECOMBINATE Factor VIII Recombinante (r-FAH)

Polvo liofilizado inyectable

Industria Estadounidense

Venta bajo receta

## 1. COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla del producto liofilizado contiene:

Factor VIII Recombinante	250 UI*	500 UI*	1000 UI*
Albúmina	125 mg	125 mg	125 mg
Poliethylenglicol (3350)	15 mg	15 mg	15 mg
Sodio (catión)	1,8 mEq	1,8 mEq	1,8 mEq
Histidina	0,55 mmoles	0,55 mmoles	0,55 mmoles
Calcio (catión)	2 mg	2 mg	2 mg
Polisorbato 80	0,375 mg	0,750 mg	1,5 mg

Cada frasco ampolla de solvente contiene:

Agua estéril apirógena para inyectables	10 ml	10 ml	10 ml
---	-------	-------	-------

El producto no contiene conservador.

(\*) 1 UI (Unidad Internacional) de Factor VIII referida al Standard Internacional de la OMS.

## 2. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Profilaxis y tratamiento de los trastornos de la coagulación causados por deficiencia congénita o adquirida de Factor VIII de la coagulación.

## 3. INDICACIONES

El uso de RECOMBINATE [factor antihemofílico (recombinante) está indicado en hemofilia A para la prevención y control de los episodios hemorrágicos. RECOMBINATE está indicado también en el manejo perioperatorio de pacientes con hemofilia A.

RECOMBINATE puede tener valor terapéutico en pacientes con inhibidores adquiridos al factor VIII que no superen las 10 unidades Bethesda por mL.

En los estudios clínicos con RECOMBINATE, los pacientes con inhibidores que formaron parte del estudio previo con pacientes tratados y los niños no tratados previamente que habían desarrollado actividad de inhibidores durante el estudio, mostraron una respuesta clínica hemostática cuando el título de inhibidores era inferior a 10 Unidades Bethesda por mL. Sin embargo, en tales usos, la dosis de RECOMBINATE debe ser controlada mediante determinaciones frecuentes de los niveles de Factor VIII circulante, así como también del estado clínico del paciente.

Recombinate no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

Cynthia Testolin  
Baxter Argentina S.A.  
Apoderada

Cynthia Testolin  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica  
MN. 13281

RA  
CS

Recombinate

Proyecto de prospecto

Original

**4. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

El factor VIII es el factor de la coagulación específico deficiente en pacientes con hemofilia A (hemofilia clásica). La hemofilia A es un trastorno genético de la coagulación caracterizado por hemorragias, las cuales pueden ocurrir espontáneamente o después de un trauma menor.

La administración de RECOMBINATE proporciona un incremento en los niveles plasmáticos de Factor VIII y puede corregir temporalmente la deficiencia de coagulación en estos pacientes.

**PROPIEDADES**

RECOMBINATE (Factor antihemofílico (recombinante, r-FAH) es una glicoproteína sintetizada por ingeniería genética a partir de una línea celular de hámster chino (CHO). Al ser cultivada, la línea celular CHO expresa el Factor VIII recombinante (r-FVIII) en el medio de cultivo celular. El r-FVIII es purificado del medio de cultivo utilizando una serie de columnas de cromatografía. La piedra angular del proceso de purificación es la fase de cromatografía por inmunoafinidad, en la cual se emplea una matriz de purificación, preparada mediante la inmovilización de un anticuerpo monoclonal dirigido al Factor VIII, para aislar al rFVIII del medio selectivamente. El rFVIII sintetizado a partir de células CHO cuenta con los mismos efectos biológicos que el Factor VIII Estructuralmente, la proteína posee una combinación similar de cadenas pesadas y livianas, como las encontradas en el Factor VIII Humano.

RECOMBINATE está formulado como un preparado de polvo liofilizado de Factor VIII recombinante concentrado, de color blanco a amarillo pálido, estéril y apirógeno para inyección intravenosa. RECOMBINATE se ofrece en viales de dosis únicas con un contenido nominal de 250, 500 y 1000 Unidades Internacionales por vial. Después de la reconstitución con el volumen apropiado de diluyente, el producto contiene los siguientes estabilizadores en las cantidades máximas permisibles: Para la reconstitución de 10 mL: 12,5 mg/mL de albúmina (humana), 1,5 mg/mL de Polietilenglicol (3350), 180 mEq/L de sodio, 55 mM de Histidina, 1,5 µg/UI de FAH de Polisorbato 80 y 0,20 mg/mL de calcio. El Factor recombinante de von Willebrand (rVWF) está coexpresado con el rFVIII contribuyendo a estabilizarlo. El producto final no contiene más de 2 ng de rVWF/UI de rFVIII, lo cual no tiene ningún efecto clínico relevante en pacientes con la enfermedad de von Willebrand. El producto no contiene conservadores.

Cada vial de RECOMBINATE está etiquetado con la actividad de Factor VIII expresada en UI por vial. La potencia biológica se determina mediante un ensayo in vitro el cual utiliza un estándar de concentrado de FVIII relacionado con el Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el Factor VIII: Concentrados C.

**MECANISMO DE ACCIÓN**

Recombinate se administra por vía intravenosa y su catabolismo sigue la ruta fisiológica del Factor VIII.

**FARMACOCINÉTICA**

Estudios farmacocinéticos realizados en 69 pacientes revelaron que la vida media circulante del RECOMBINATE es de  $14,6 \pm 4,9$  horas ( $n=67$ ), lo cual no fue estadísticamente diferente de un derivado de plasma, HEMOFIL M [Factor Antihemofílico (Humano), Método M, purificado monoclonalmente. La vida media de HEMOFIL M fue de  $14,7 \pm 5,1$  horas ( $n=61$ ). La recuperación real desde los valores iniciales con RECOMBINATE fue de  $123,9 \pm 47,7$  UI/dL ( $n=23$ ), lo que es significativamente superior a la recuperación desde los niveles iniciales con HEMOFIL M, de  $101,7 \pm 31,6$  UI/dL ( $n=61$ ). No obstante, la proporción calculada entre la recuperación real y la esperada con RECOMBINATE ( $121,2 \pm 48,9\%$ ) no es diferente en promedio de la de HEMOFIL M ( $123,4 \pm 16,4\%$ ).

El estudio clínico de RECOMBINATE en pacientes previamente tratados (individuos con hemofilia A tratados con Factor VIII de origen plasmático) se basó en las observaciones hechas en un grupo de 60 pacientes. Estos pacientes recibieron cantidades acumulativas de Factor VIII que oscilaban entre

Cynthia Testolin  
Baxter Argentina S.A.  
Apoderada

Cynthia Testolin  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica  
M.N. 13.481



Recombinate Proyecto de prospecto Original  
 20.914 a 1.383.063 UI durante el estudio de 48 meses. A estos pacientes se les administraron un total de 17.700 infusiones, haciendo un total de 28.090.769 UI de RECOMBINATE.

Dichos pacientes fueron tratados de sus episodios hemorrágicos, tanto en tratamiento a demanda como en la prevención de las hemorragias (profilaxis). Los episodios hemorrágicos espontáneos fueron manejados exitosamente, incluyendo hemartrosis y las hemorragias de tejidos blandos y musculares. El manejo de la hemostasia también fue evaluado en cirugía. Se realizaron un total de 24 procedimientos en 13 pacientes durante el estudio. Entre ellos se incluyeron procedimientos menores (por ejemplo extracciones dentarias) y procedimientos mayores (por ejemplo osteotomías bilaterales, toracotomía y trasplante hepático). Se mantuvo la hemostasia tanto perioperatoria como postoperatoria con el reemplazo individualizado de Factor VIII.

Adicionalmente se realizó un estudio de RECOMBINATE en pacientes previamente no tratados como parte de un estudio en curso. El grupo de estudio estuvo compuesto por 79 pacientes, de los cuales 76 recibieron al menos una infusión de RECOMBINATE A la fecha, en esta cohorte han sido administradas 12.209 infusiones, totalizando 11.277.043 UI de RECOMBINATE. La hemostasia fue manejada adecuadamente en episodios hemorrágicos espontáneos, la hemorragia intracraneana y los procedimientos quirúrgicos.

### 5. POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cada vial de RECOMBINATE está rotulado con la actividad del Factor VIII expresada en UI por vial. La potencia biológica se determina mediante un ensayo *in vitro* el cual utiliza un estándar de concentrado de FVIII relacionado con el Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el Factor VIII: Concentrados C y es evaluado mediante la metodología apropiada para asegurar la precisión de los resultados.

El máximo nivel de RECOMBINATE post-infusión esperado expresado como UI/dL de plasma o como porcentaje del valor normal puede calcularse multiplicando la dosis administrada por Kg de peso corporal (UI/Kg), por 2. Este cálculo se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard *et al* y está avalado por los datos generados por 419 estudios de farmacocinética clínica con RECOMBINATE realizados en 67 pacientes a lo largo del tiempo. Estos datos farmacocinéticos demostraron un pico de recuperación de 1 punto por encima del nivel basal previo a la infusión de aproximadamente 2.0 UI/Kg de peso corporal.

Ejemplos (asumiendo que el nivel inicial de Factor VIII de los pacientes está en <1%):

- Una dosis de 1.750 UI de RECOMBINATE administrada a un paciente de 70 Kg, por ejemplo, 25UI/Kg (1750 UI/70Kg), debería producir un aumento máximo esperado de FVIII posterior a la infusión de  $25 \text{ UI/Kg} \times 2 = (\text{UI/dL}) / (\text{UI/Kg}) = 50 \text{ UI/dL}$  (50% de lo normal).
- Se necesita un nivel máximo del 70% en un niño de 40 Kg de peso. En este caso, la dosis adecuada sería de  $70 \text{ UI/dL} / \{[2 \text{ UI/dL}] / [\text{UI/Kg}]\} \times 40 \text{ Kg} = 1400 \text{ UI}$ .

### Esquema recomendable de dosificación

La supervisión del médico en la dosis es requerida. El siguiente esquema de dosificación puede ser usado como una guía.

Hemorragia		
Nivel de hemorragia	Actividad de FACTOR VIII requerida en plasma post-infusión (como % del valor normal o UI/dL de plasma)	Frecuencia de la Infusión
Hemartrosis temprana, episodio de hemorragia muscular u hemorragia oral	20-40	Iniciar la infusión cada 12 a 24 horas durante 1 a 3 días, hasta que el episodio hemorrágico cese (indicado por el alivio del dolor) o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, episodio de hemorragia muscular o hematoma	30-60	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas durante (por lo general) 3 días o más, hasta que cesen el dolor y la



6052

Recombinate	Proyecto de prospecto	Original
		incapacidad.
Episodios de hemorragias potencialmente fatales (como hemorragia intracraneal, episodio de hemorragia en garganta o hemorragia abdominal severa)	60-100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas, hasta que se resuelva el episodio de hemorragia.
<b>Cirugía</b>		
<b>Tipo de intervención</b>		
Cirugía menor, incluyendo extracción dental	60-80	Una infusión simple más terapia con antifibrinolítico oral dentro de 1 hora es suficiente para aproximadamente el 70% de los casos.
Cirugía mayor	80-100 (pre y post-quirúrgica)	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas, dependiendo del estado de salud.

Si la hemorragia no se controla con la dosis recomendada, el nivel de Factor VIII en el plasma debe ser determinado y una dosis suficiente de RECOMBINATE debe ser administrada para alcanzar una respuesta clínica satisfactoria.

El control minucioso de la terapia de sustitución es especialmente importante en casos de cirugía mayor o hemorrágicas potencialmente fatales. En presencia de inhibidores de título bajo, podría ser necesario administrar dosis mayores que las recomendadas para los cuidados estándar. Aunque es posible calcular la dosis con los datos proporcionados anteriormente, se recomienda que, siempre que sea posible, se realicen las adecuadas pruebas de laboratorio (incluyendo la actividad de FVIII) con el plasma del paciente en los intervalos apropiados para asegurar que se han logrado los niveles adecuados de Factor VIII y que éstos se mantienen. Los pacientes deben ser evaluados por el desarrollo de inhibidores de Factor VIII, si los niveles esperados de actividad de Factor VIII en el plasma no son alcanzados, o si las hemorragias no son controladas con una dosis apropiada.

#### Vía de administración y modo de empleo

Recombinate se administra por vía intravenosa.

#### Velocidad de administración:

La velocidad de administración deberá ser una velocidad que asegure la comodidad del paciente. Las preparaciones de RECOMBINATE pueden administrarse a una velocidad de hasta 10 ml por minuto sin reacciones significativas cuando es reconstituido con 10 mL de Agua Estéril para inyección. Se debe determinar la frecuencia del pulso del paciente antes y durante la administración de RECOMBINATE. En caso de que se produzca un aumento significativo de la frecuencia del pulso, reducir la velocidad de administración o suspender temporalmente la inyección contribuye, por lo general a la pronta desaparición de los síntomas.

#### Reconstitución: Usar técnica aséptica

1. Llevar a temperatura ambiente el RECOMBINATE (factor seco y concentrado) y agua estéril para inyección USP (diluyente).
2. Retirar las tapas de los viales de concentrado y diluyente.
3. Limpiar los tapones con solución germicida y esperar que se sequen antes de usarlos. Colocar los viales sobre una superficie plana.
4. Abrir el envase del dispositivo Baxject II retirando la lámina, sin tocar el interior. **No retire el dispositivo del empaque.**
5. Girar el envase. Atravesar el tapón del vial del diluyente con la punta de plástico transparente presionando directamente sobre él.
6. Tomar el envase de Baxject II por el borde y separarlo del dispositivo. **No separar la tapa azul del dispositivo Baxject II. No tocar la punta plástica blanca expuesta.**

DA  
CE

Cynthia Testolin  
Baxter Argentina S.A.  
Apoderada

Cynthia Testolin  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica  
MN 13 481



6052

Recombinate

Proyecto de prospecto

Original

7. Voltear el sistema de manera que el vial del diluyente quede hacia arriba. Insertar rápidamente y por completo la punta plástica blanca en el tapón del vial de RECOMBINATE, empujando hacia abajo. El vacío llevará el diluyente al vial de RECOMBINATE.
8. Agitar suavemente hasta que RECOMBINATE quede completamente disuelto. Después de la reconstitución la solución debería ser de incolora a amarillo pálido, y substancialmente libre de partículas extrañas.

NOTA: No refrigerar luego de la reconstitución. (Ver "Administración")

### Administración

Usar técnica aséptica.

Recombinate debe administrarse por inyección intravenosa (IV) después de la reconstitución.

Administrar a temperatura ambiente.

RECOMBINATE debe ser administrado no más de 3 horas después de la reconstitución.

### Inyección con jeringa intravenosa

Los medicamentos para uso parenteral deben inspeccionarse en busca de partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. La solución debe ser de incolora o amarilla pálida. Si no es así, deseche la solución e informe a Baxter de inmediato.

Se deben emplear con este producto jeringas de plástico, dado que las proteínas como RECOMBINATE tienden a adherirse a la superficie de las jeringas de vidrio.

1. Retirar la tapa azul del dispositivo Baxject II. Conectar la jeringa al dispositivo Baxject II. **NO INYECTAR AIRE.**
2. Voltear el dispositivo de modo que el vial con el Factor disuelto quede hacia arriba. Extraiga con la jeringa el concentrado de Factor halando el émbolo suavemente.
3. Desconectar la jeringa; fijar una aguja adecuada e inyectar por vía intravenosa, tal como se explica en "velocidad de administración".
4. Si a un paciente se le debe administrar más de un vial de RECOMBINATE, se puede retirar el contenido de varios viales con la misma jeringa.

Tenga en cuenta que el dispositivo Baxject II está diseñado para su uso con un único vial de RECOMBINATE y de agua estéril para inyección; por lo que la reconstitución y extracción de un segundo vial a la jeringa requerirá el uso de un nuevo dispositivo Baxject II.



### Instrucciones de uso

No intente infundirse usted mismo, a menos que haya sido entrenado por su médico o su centro de hemofilia.

1. En un lugar tranquilo prepare en una superficie plana y limpia todos los materiales necesarios para la infusión. Compruebe la fecha de vencimiento y deje que el vial con el concentrado de RECOMBINATE y el agua estéril para inyección USP (diluyente) alcancen la temperatura ambiente. Lávese las manos y colóquese guantes de examen. Si usted va a infundirse en su casa, el uso de guantes es opcional.

1. Retire las tapas del vial del concentrado de RECOMBINATE y del diluyente para exponer los centros de los tapones de caucho.

RA  
CS

Cynthia Testolin  
Baxter Argentina S.A.  
Apoderada

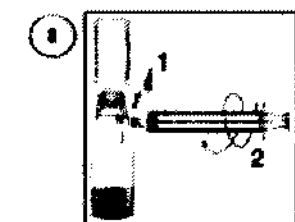
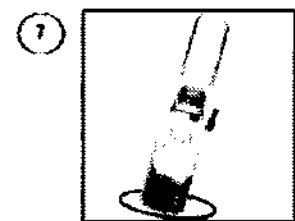
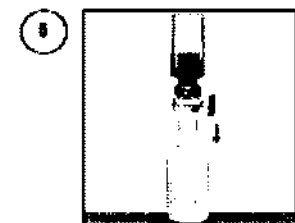
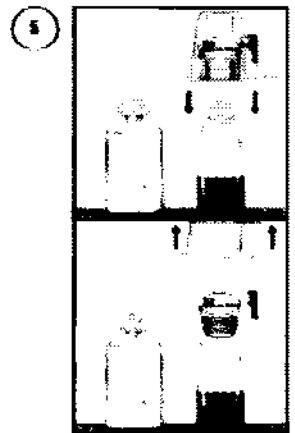
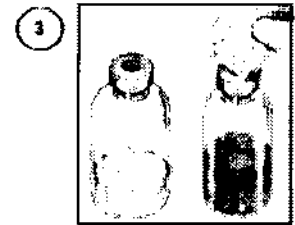
Cynthia Testolin  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica  
MN: 13 481

## Recombinate

## Proyecto de prospecto

## Original

2. Desinfecte los tapones con una gasa con alcohol (u otra solución adecuada sugerida por su médico o centro de hemofilia) sujetándola sobre los tapones firmemente durante varios segundos y permita que se sequen antes de su uso.  
Coloque los viales en una superficie plana.
3. Abra el envase del dispositivo Baxject II despegando la tapa, sin tocar el interior del envase. No retire el dispositivo Baxject II del empaque
4. Voltee el envase con el dispositivo Baxject II cabeza abajo y colóquelo sobre la parte superior del frasco de diluyente. Atraviese el tapón de goma del vial con diluyente con la punta plástica transparente del dispositivo presionando directamente sobre él. Tome el envase por su borde y retire el empaque del dispositivo. Tenga cuidado de no tocar la punta plástica blanca. **No retire la tapa azul del dispositivo Baxject II.**  
El vial del diluyente tiene ahora el dispositivo Baxject II conectado a él, y está listo para ser conectado al vial de RECOMBINATE.
5. Para conectar el vial de diluyente al vial de RECOMBINATE, voltee el vial del diluyente y colóquelo sobre la parte superior del vial que contiene el concentrado RECOMBINATE. Atraviese el tapón del vial de RECOMBINATE con la punta plástica blanca presionando directamente sobre él. El vacío hará entrar al diluyente dentro del vial de RECOMBINATE. Esto debería hacerse rápidamente para mantener el líquido libre de gérmenes.
6. Agite suavemente y de forma continua los viales conectados hasta que RECOMBINATE esté completamente disuelto. No sacuda. La solución de RECOMBINATE debe ser incolora o de apariencia ligeramente amarilla. De no ser así, deséchela e informe a Baxter de inmediato.
7. Quite la tapa azul del dispositivo Baxject II y conecte la jeringa. **TENGA CUIDADO DE NO INYECTAR AIRE.**
8. Gire los viales conectados de modo que el vial de RECOMBINATE quede arriba. Lleve la solución de RECOMBINATE a la jeringa extrayendo lentamente con el émbolo. Desconecte la jeringa de los viales. Conecte la aguja de infusión a la jeringa usando un equipo de infusión mariposa, si está disponible. Coloque la jeringa con la aguja hacia arriba y elimine toda burbuja de aire mediante golpecitos suaves a la jeringa con su dedo y lentamente empuje el aire fuera de la jeringa y de la aguja.



Si usted utiliza más de un vial de RECOMBINATE, se puede retirar el contenido de más de un vial con la misma jeringa. No obstante, usted



3052

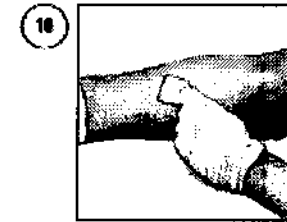
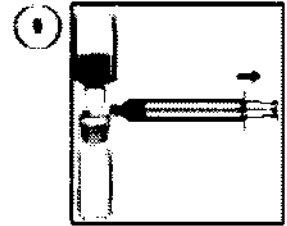
Recombinate

Proyecto de prospecto

Original

necesitará otro vial de diluyente y otro dispositivo Baxject II para mezclar cada vial adicional de RECOMBINATE.

9. Aplique un torniquete y tenga listo el sitio de inyección limpiando bien la piel con una gasa con alcohol (u otra solución adecuada sugerida por su médico o centro de hemofilia).
10. Inserte la aguja en la vena y abra el torniquete. Infunda lentamente el producto RECOMBINATE. No infunda a una velocidad superior a 10 ml por minuto para el RECOMBINATE disuelto en 10 mL de agua estéril para inyección.
11. Extraiga la aguja de la vena y use una gasa estéril para hacer presión en el sitio de inyección durante varios minutos. No vuelva a tapar la aguja. Colóquela con la jeringa usada en un contenedor para su eliminación.
12. Despegue el rótulo del vial de RECOMBINATE y colóquelo en su libro de registro. Limpie toda gota de sangre derramada con una mezcla recién preparada de 1 parte de cloro y 9 partes de agua o cualquier otra solución desinfectante casera.
13. Deseche los viales usados y el sistema Baxject II en el recipiente de descarte de agujas de paredes rígidas sin separarlos entre sí. No deseche estos objetos en la basura común de la casa.



Importante: Contacte a su médico o centro local de tratamiento antihemofílico si Usted experimenta cualquier problema.

### Advertencia de uso

Sólo para uso intravenoso.

## 6. CONTRAINDICACIONES

RECOMBINATE está contraindicado en pacientes que hayan manifestado reacciones inmediatas y potencialmente mortales de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia al producto o a sus componentes, lo que incluye las proteínas de bovinos, de ratón o de hámster (Ver "Advertencias y precauciones")

## 7. ADVERTENCIAS

### General

La respuesta clínica a RECOMBINATE podría variar. Si no se controla el sangrado con la dosis recomendada, se sugiere medir la concentración de Factor VIII en el plasma y administrar una dosis de RECOMBINATE suficiente para lograr una respuesta clínica satisfactoria. Si la concentración de Factor VIII en el plasma del paciente no aumenta como se esperaba o no se controla la hemorragia después de administrar la dosis esperada, se debe suponer la presencia de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) y se deberían realizar pruebas apropiadas. (Consulte "Precauciones, vigilancia de pruebas de laboratorio")

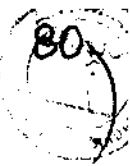
### Anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad graves

Se han documentado informes de reacciones por hipersensibilidad de tipo alérgico, como anafilaxia, con RECOMBINATE, las cuales se manifiestan con mareos, pruritos, sarpullido, urticaria, rubor,

PA  
CZ

Cynthia Testolin  
Baxter Argentina S.A.  
Apoderada

Cynthia Testolin  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica  
MN 13.481



Recombinante Proyecto de prospecto Original  
 angioedema o hinchazón del rostro, edema laríngeo, disnea, palidez, fiebre alta, náusea, parestesia, hipotensión y pérdida de la conciencia. Si se presentan síntomas, suspenda el uso de RECOMBINATE y busque tratamiento de emergencia inmediato. RECOMBINATE contiene trazas de proteína de bovino, inmunoglobulina G de ratón (MulgG) y proteína de hámster (CHO). Los pacientes tratados con este producto podrían desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas de mamífero no humanas.

### Anticuerpos neutralizantes

Es recomendable que los pacientes tratados con productos de Factor antihemofílico (FAH) sean vigilados estrechamente en cuanto a la formación de inhibidores del Factor VIII mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Se ha documentado la formación de inhibidores después de la administración de RECOMBINATE, sobre todo en pacientes no tratados previamente y en pacientes tratados previamente en forma mínima. El riesgo de formación de inhibidores es máximo durante los primeros 20 días de exposición. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de Factor VIII en el plasma, o si el sangrado no se controla con la dosis esperada, se deberá realizar un ensayo que mida la concentración de inhibidores del Factor VIII (consulte "Precauciones, vigilancia de pruebas de laboratorio")

## 8. PRECAUCIONES

### Generales:

Ciertos componentes utilizados en el empaque de este producto contienen látex de caucho natural

Previamente a la administración de RECOMBINATE [Factor Antihemofílico (Recombinante) es fundamental haber identificado el defecto de coagulación como deficiencia de Factor VIII. No se deben esperar beneficios de este producto en el tratamiento de otras deficiencias de la coagulación.

### Formación de anticuerpos a la proteína de ratón, de hámster o de bovino:

Como RECOMBINATE contiene cantidades traza de proteínas de ratón (máximo de 0,1 ng/UI de RECOMBINATE), proteína de hámster (máximo de 1,5 ng de proteína de CHO/UI de RECOMBINATE) y proteína de bovino (máximo de 1 ng de BSA/UI de RECOMBINATE), existe una remota posibilidad de que los pacientes tratados con este producto puedan desarrollar hipersensibilidad a éstas proteínas mamíferas no humanas.

### Pruebas de laboratorio:

- Vigile los niveles de actividad de Factor VIII en el plasma mediante el ensayo de coagulación de una etapa, para confirmar que se alcancen y se mantengan las concentraciones adecuadas de Factor VIII cuando estén indicadas clínicamente (Ver "Posología y modo de administración")
- Vigile el desarrollo de inhibidores al Factor VIII, Si o se alcanzan los niveles esperados de actividad de Factor VIII en el plasma o no se controla el sangrado con la dosis esperada de RECOMBINATE, realice un ensayo para determinar si está presente un inhibidor del Factor VIII. Use unidades Bethesda (BU) para titular los inhibidores.
  - Si la concentración de inhibidores es inferior a 10 BU/mL, la administración de más concentrado de RECOMBINATE podría neutralizar los inhibidores y permitir la respuesta hemostática apropiada.
  - Es posible que no se logre la hemostasia adecuada si el título de los inhibidores está por encima de 10 BU/mL. El título de inhibidores podría aumentar después de la infusión de RECOMBINATE como consecuencia de una respuesta de memoria al Factor VIII. En tales pacientes el tratamiento o la prevención de hemorragias requiere el uso de tratamientos y agentes terapéuticos alternativos.

Cynthia Testolin  
 Baxter Argentina S.A.  
 Aprobada

Cynthia Testolin  
 Farmacéutica  
 Co-Directora Técnica  
 MN: 13.481

PA  
 09





Recombinate

Proyecto de prospecto

Original

**Interacciones con otras drogas durante la administración:**

Se recomienda la administración del r-FAH por una guía exclusiva, evitando mezclarlo con otros preparados de uso parenteral.

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:**

La mutagenicidad de RECOMBINATE fue sometida a prueba en dosis que superaban considerablemente las concentraciones plasmáticas "in vitro" y en dosis de hasta 10 veces la dosis clínica máxima esperada "in vivo". En esta concentración, no causó mutaciones inversas, aberraciones cromosómicas ni aumentos de micronúcleos en los eritrocitos policromáticos de la médula ósea. No se han efectuado estudios con animales para evaluar su potencial carcinogénico.

**Embarazo:**

Categoría de riesgo C. No se han realizado estudios de reproducción en animales con RECOMBINATE. La seguridad de RECOMBINATE para el uso en mujeres embarazadas no ha sido establecida. Se desconoce si RECOMBINATE puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva.

Sólo se debe administrar RECOMBINATE a una mujer embarazada en casos estrictamente necesarios.

**Lactancia:**

Se desconoce si este medicamento pasa a leche materna. Puesto que muchos medicamentos pasan a leche materna, se debe tener precaución al administrar RECOMBINATE a madres que dan el pecho. Se recomienda administrar RECOMBINATE a madres que dan el pecho sólo en casos clínicamente necesarios.

**Uso pediátrico:**

El uso de RECOMBINATE es apropiado en niños de todas las edades, incluyendo recién nacidos. Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en niños tanto previamente tratados (n=23), como no tratados previamente (n=75). (Ver "Características farmacológicas" y "Precauciones")

**9. REACCIONES ADVERSAS**

**Reacciones adversas en Ensayos Clínicos**

Durante estudios clínicos controlados con RECOMBINATE, 210 sujetos inscritos, los efectos adversos comúnmente reportados fueron escalofríos, enrojecimiento, salpullido y epistaxis.

RA  
CZ

Clasificación por sistema de órganos	Término Médico Preferencial	Número de sujetos	% de sujetos evaluables*
Desórdenes gastrointestinales	Nausea	1	0,48
Desórdenes en general y condiciones del sitio de administración	escalofríos	3	1,43
	Fatiga	1	0,48
	Pirexia	1	0,48
Infecciones e infestaciones	Infección del oído	1	0,48
Investigaciones	Test de estimulación acústica anormal	1	0,48
Desórdenes de tejido músculo-esquelético y conectivo	Dolor de extremidades	1	0,48

Cynthia Testolin  
Baxter Argentina S.A.  
A. poderada

Cynthia Testolin  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica  
MN: 13.481



## Recombinate

## Proyecto de prospecto

Original

Desórdenes del sistema nervioso	Mareos	1	0,48
	temblores	1	0,48
Desórdenes respiratorios torácicos y del mediastino	Dolor faringolaríngeo	1	0,48
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	1	0,48
	Prurito	1	0,48
	Sarpullido	2	0,95
	Sarpullido maculopapular	1	0,48
Desórdenes vasculares	Epistaxis	1 <sup>f</sup>	0,48
	Enrojecimiento	2	0,95
	Hematoma	1	0,48
	Hipotensión	1	0,48
	Palidez	1	0,48
	Enfriamiento periférico	1	0,48

\* = Número de sujetos evaluables que experimentaron el evento/total de los sujetos evaluables (% relativo a 210, el número total de sujetos únicos quienes recibieron al menos 1 infusión de RECOMBINATE)

[<sup>f</sup> = Un sujeto experimentó 11 eventos de epistaxis

Durante el estudio de los pacientes previamente tratados (PTP), ninguno de los 71 sujetos desarrolló de novo evidencia de inhibidores de Factor VIII. Sin embargo, durante la fase II/III del estudio, 1 sujeto con una historia de inhibidores expuso actividad inhibidora a los 6 meses [0,8 Unidades Bethsada (BU)], el cual se resolvió a los 9 meses. Otro sujeto en este estudio tubo detección de inhibidores de FVIII en la línea base (1,26 BU), y expuso una respuesta anamnesica a los 6 meses (10.3 BU). Durante un estudio prospectivo de vigilancia farmacéutica de sujetos que recibieron lotes de RECOMBINATE con niveles moderadamente altos de proteínas de célula de ovario de hámster chino (CHO), ninguno de los 34 sujetos tratados desarrollaron inhibidores del Factor VIII. Durante el estudio de los sujetos no tratados (PUP), 22 de los 73 sujetos evaluados desarrollaron inhibidores del Factor VIII. De estos, en 13 sujetos no se detectaron inhibidores del Factor VIII al final del estudio.

### Reacciones adversas post-comercialización

Además de las reacciones adversas encontradas en los estudios clínicos, las reacciones adversas siguientes han sido reportadas en experiencia post-comercialización. Estas reacciones adversas están listadas por Clasificación por Sistemas según el Directorio Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA (versión 12.1) y luego por el sistema de codificación de MedDRA Término preferido en orden de gravedad.

Desórdenes de la sangre y sistema linfático: Inhibidores de Factor VIII

Desórdenes cardíacos: Taquicardia, cianosis

Desórdenes gastrointestinales: Vómitos, dolor abdominal

Desórdenes en general y condiciones del sitio de administración: Malestar, reacciones en el sitio de inyección, dolor y malestar en el pecho.

Desórdenes del sistema inmune: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad

Desórdenes del sistema nervioso: Pérdida de la conciencia, dolor de cabeza, parestesias

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: Disnea, tos, edema laríngeo

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo: Angioedema, urticaria, eritema

### Información para los pacientes:

Los pacientes y los médicos deben tratar acerca de los riesgos y beneficios de este producto.

Cynthia Testolin  
Baxter Argentina S.A.  
Apoderada

Cynthia Testolin  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica  
MN: 3.481

Recombinate Proyecto de prospecto Original  
Se han observado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con RECOMBINATE. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos tempranos de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, opresión precordial, sibilancias, hipotensión, síntomas de edema laríngeo y anafilaxia. Se debe aconsejar a los pacientes que suspendan de inmediato el uso del producto y que se pongan en contacto con sus médicos en caso de que se produzca alguno de estos síntomas. Adicionalmente, los pacientes deben estar informados que puede ocurrir irritación local cuando se infunde RECOMBINATE reconstituido con 10 mL de agua estéril para inyección.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

### **PRESENTACIONES**

En envases conteniendo:

#### **Recombinate 250 UI:**

- 1 Frasco ampolla con 250 UI del producto liofilizado
- 1 Frasco ampolla con 10 ml de agua estéril para inyectables, USP
- 1 Dispositivo de transferencia sin aguja Baxject II

#### **Recombinate 500 UI:**

- 1 Frasco ampolla con 500 UI del producto liofilizado
- 1 Frasco ampolla con 10 ml de agua estéril para inyectables, USP
- 1 Dispositivo de transferencia sin aguja Baxject II

#### **Recombinate 1000 UI:**

- 1 Frasco ampolla con 1000 UI del producto liofilizado
- 1 Frasco ampolla con 10 ml de agua estéril para inyectables, USP
- 1 Dispositivo de transferencia sin aguja Baxject II

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

RECOMBINATE puede refrigerarse (2 - 8°C) o almacenarse a temperatura ambiente que no exceda los 30°C.

No congelar para prevenir el daño del frasco del solvente.

No utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el empaque.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

#### **PRODUCTO ELABORADO POR:**

Baxter Healthcare Corporation  
EE.UU.

#### **REPRESENTADO Y DISTRIBUIDO EN ARGENTINA POR:**

Baxter Argentina S.A.  
Entre Ríos 1632, (B1636GBL) Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

#### **Acondicionamiento y depósito:**

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

Especialidad Medicinal autorizada por A.N.M.A.T. Certificado N° 47.579

Dirección Técnica: Pamela C. Marcuzzi, Farmacéutica

Fecha última revisión: \_\_/\_\_/\_\_

ccds: 20320120308

Cynthia Testolin  
Baxter Argentina S.A.  
Apoderada

Cynthia Testolin  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica  
MN: 13.481