



"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 **6146**

BUENOS AIRES, 19 OCT 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011455-12-7 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 prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ADVATE / FACTOR VIII DE COAGULACION RECOMBINANTE (r-AHF), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, 250 UI - 500 UI - 1000 UI - 1500 UI, aprobada por Certificado Nº 53.464.

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 Nº: 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.



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

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

DISPOSICIÓN Nº **6146**

Que a fojas 152 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 prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ADVATE / FACTOR VIII DE COAGULACION RECOMBINANTE (r-AHF), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, 250 UI - 500 UI - 1000 UI - 1500 UI, aprobada por Certificado Nº 53.464 y Disposición Nº 7580/06, propiedad de la firma BAXTER ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 56 a 85.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7580/06 los prospectos autorizados por las fojas 56 a 65, 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



"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 **6146**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.464 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 prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

RPA

CS

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011455-12-7

DISPOSICIÓN N°

js

6146

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°.....**6146**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.464 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: ADVATE / FACTOR VIII DE COAGULACION RECOMBINANTE (r-AHF), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, 250 UI - 500 UI - 1000 UI - 1500 UI.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7580/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015146-06-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7580/06.-	Prospectos de fs. 56 a 85, corresponde desglosar de fs. 56 a 65.-

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 BAXTER ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

PA
CS
9



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

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

Autorización N° 53.464 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....,del mes de..... **19 OCT 2012**.....

PA
CS
W

Expediente N° 1-0047-0000-011455-12-7

DISPOSICIÓN N°

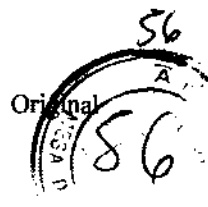
6146

js

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

Baxter

6146



Proyecto de prospecto

ADVATE

250UI 500UI 1000UI 1500UI

Factor VIII de Coagulación Recombinante (r-AHF)

Polvo liofilizado inyectable

Industria Austriaca / Suiza / Belga

Venta Bajo Receta

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada frasco-ampolla del producto contiene:

Principio Activo:

Octocog alfa (r- AHF).....250 UI.....500UI.....1000 UI.....1500 UI

(Factor VIII de Coagulación Recombinante).

Excipientes:

Cada ml de la solución reconstituida contiene:

Trehalosa..... 8,0 mg
Histidina..... 1,60 mg
Trometamina.....1,2 mg
Cloruro de Sodio.....5,3 mg
Cloruro de Calcio..... 0,2 mg
Glutación (reducido)..... 0,08 mg
Polisorbato 80 (derivado vegetal)..... 0,1 mg
Manitol.....32,0 mg

Solvente:

Agua para inyectables c.s.p.....5,0 ml

Un frasco ampolla de polvo liofilizado contiene Octocog alfa expresado en UI (Unidades Internacionales), 250UI- 500UI- 1000 UI- 1500 UI nominal, respectivamente, de acuerdo a la presentación.

El polvo liofilizado se reconstituye con 5 ml del solvente (agua para inyectables).

La solución reconstituida con 5 ml de agua para inyectables, contiene nominalmente 50UI/ml, 100UI/ml, 200 UI/ml y 300UI/ml de octocog alfa/ml, respectivamente.

Factor VIII humano de coagulación producido por tecnología de ADN recombinante en células CHO. Preparado sin la adición de ninguna proteína humana o animal en el proceso de cultivo celular, purificación o formulación final.

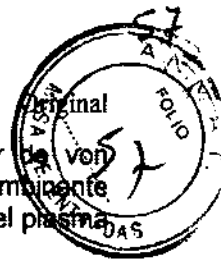
Contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

6746



El complejo factor VIII/Factor de Von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con diferentes funciones biológicas. ADVATE contiene factor VIII de coagulación recombinante (octocog alfa), una glicoproteína que es biológicamente equivalente a la glicoproteína de factor VIII del plasma humano.

Octocog alfa es una glicoproteína que contiene 2332 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 280 kD. Cuando el paciente con hemofilia es infundido, el factor VIII fija el factor von Willebrand endógeno en la circulación del paciente.

La activación del factor VIII actúa como un cofactor activando el factor IX, acelerando la conversión del factor X a factor X activado. La activación del factor X convierte la protrombina en trombina. La trombina luego convierte el fibrinógeno a fibrina y éste puede formar el coágulo. La hemofilia A es una alteración hereditaria de la coagulación sanguínea ligada al sexo y producida por la disminución de los niveles de factor VIII que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o bien como resultado de un trauma accidental o quirúrgicos. Mediante terapia de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan, consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor VIII y una corrección de las tendencias hemorrágicas.

Se han recogido datos sobre Inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes con inhibidores. En un subestudio de PUP 060103, se documentaron tratamientos ITI en 11 PUP. Se hizo un análisis de cuadro retrospectivo de 30 materias sobre ITI (estudio 060703) y la recogida de datos de registro está en curso

Propiedades Farmacocinéticas:

Todos los estudios farmacocinéticos con ADVATE fueron conducidos en pacientes previamente tratados con hemofilia A severa a moderada (factor VIII basal $\leq 2\%$). El análisis de las muestras de plasma se realizó en un laboratorio central utilizando el ensayo de coagulación de una etapa. Los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron a partir del estudio de ADVATE en 100 pacientes tratados previamente, de 10 años de edad, se indican en la tabla 3:

Parámetro farmacocinético	Media	Desvío estándar	Mediana	Rango Intercuartil
Área bajo la curva (UI x h/dl)	1527 *	528	1549	668
$t_{1/2}$ (h)	11,8	3,1	11,1	2,8
Recuperación ajustada (UI/dl/UI/Kg)	2,38*	0,50	2,42	0,68
C_{max} (UI/dl)	120*	26	119	38
Aclaramiento (dl/kg x h)	0,037	0,030	0,033	0,0147
Tiempo de residencia medio (h)	15,2	4,8	14,1	4,2
V_{ss}	0,52	0,39	0,48	0,13

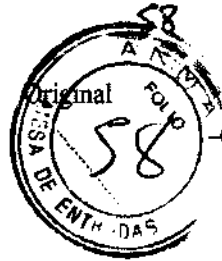
* = media geométrica

Para elaborar la siguiente tabla se usaron datos obtenidos tras la administración de dosis únicas de ADVATE a 53 pacientes pediátricos menores de 6 años de edad.

Parámetro farmacocinético	Media	Desvío estándar
Área bajo la curva (UI x h/dl)	1195 *	430
$t_{1/2}$ (h)	9,7	1,9
Recuperación ajustada (UI/dl/UI/Kg)	1,84*	0,42

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

6146



C_{max} (UI/dl)	93*	22
Aclaramiento (dl/kg x h)	0,044	0,014
Tiempo de residencia medio (h)	12,2	3,1
V_{ss}	0,51	0,12

* = media geométrica

La recuperación y la $t_{1/2}$ ajustadas fue aproximadamente un 20% inferior en niños pequeños (menores de 6 años) que en adultos, lo que puede deberse en parte a un mayor volumen conocido de plasma por kilogramo de peso corporal en los pacientes más jóvenes. Actualmente no se encuentran disponibles datos farmacocinéticos con ADVATE en pacientes que previamente no recibieron tratamiento.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicología aguda, toxicología en dosis repetida, toxicidad local y genotoxicidad.

Acción Terapéutica

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

Grupo ATC: B02BD02. Antihemorrágicos: factor VIII de coagulación

Indicaciones

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con Hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII)

ADVATE no contiene factor von Willebrand en cantidades efectivas farmacológicamente y por lo tanto no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Posología / Modo de Administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y con el apoyo de resucitación disponible inmediatamente en caso de anafilaxia.

Posología:

La posología y la duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, en la localización y magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente.

Profilaxis de hemorragias:

Para la profilaxis de larga duración frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis normales son de 20 a 40 UI de octocog alfa por kilo de peso corporal, administrado a intervalos de 2 a 3 días. En pacientes menores de 6 años se recomienda utilizar dosis de 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal, 3 a 4 veces por semana.

Dosis para tratamiento de hemorragias:

La dosis de factor VIII (FVIII) administrada se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad de Factor VIII en plasma se expresa bien como porcentaje (referido a plasma humano normal) o en UI (referidas al Estándar Internacional de factor VIII en plasma)

Una UI de actividad de FVIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII requerida se basa en un hallazgo empírico de que 1 U.I. de factor VIII /kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor VIII en 2UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento de factor VIII deseado (\% del normal)} \times 0,5$$



En los eventos hemorrágicos listados a continuación, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el período correspondiente. En cirugía y en los episodios hemorrágicos, puede utilizarse la siguiente tabla 1 como guía de dosificación:

Tabla 1: Guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía

Grado de hemorragia / Tipo de proceso quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral.	20- 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico según indique el dolor se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30- 60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3-4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60- 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
Cirugía <i>Menor</i> Incluyendo extracción dental.	30- 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores a 6 años) al menos 1 vez al día, hasta la curación.
<i>Mayor</i>	80- 100 (pre- y post operación)	Repetir la inyección cada 8 -24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de F.VIII del 30% al 60% (UI/dl).

La dosis y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la inyección. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar, alcanzar distintos niveles de recuperación *in vivo* y presentar semividas diferentes.

Modo de administración

Vía de administración:

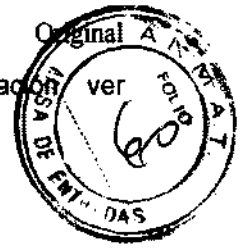
ADVATE (rAHF) se debe inyectar por **vía Intravenosa**. En caso de ser administrado por un profesional no sanitario, es necesario realizar un entrenamiento adecuado.

Se debe determinar la velocidad de administración para asegurar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml por minuto.

En beneficio de los pacientes se recomienda que, cada vez que se les administre ADVATE se registre el nombre del medicamento y el número de lote administrado.

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

60748



Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

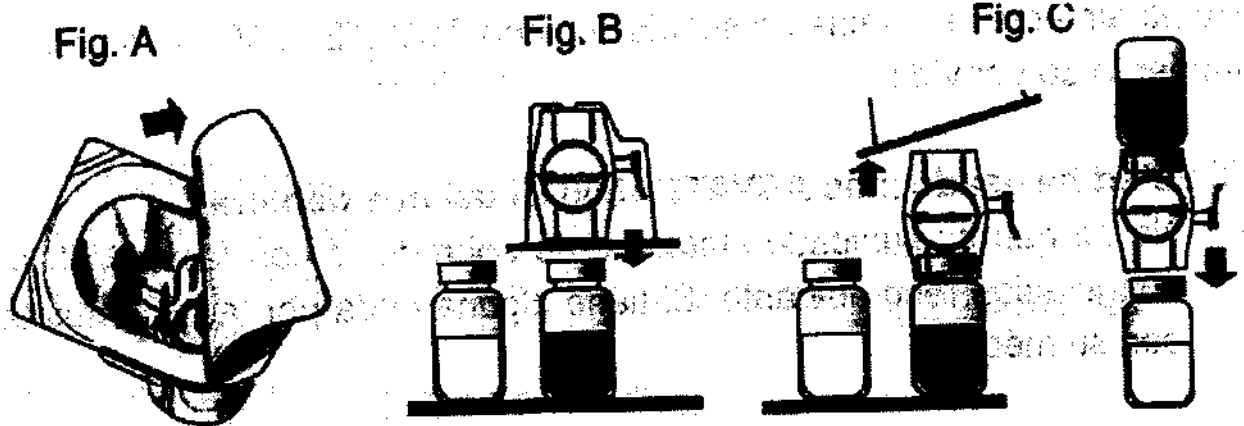
Instrucciones para preparar la solución

Trabajar en forma aséptica

1. Retirar ADVATE de la heladera y llevar a temperatura ambiente (15- 25°C). tanto el polvo como el disolvente (agua para inyectables), en el vial cerrado,
2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Retirar los protectores de los viales del polvo y del solvente.
4. Limpiar los tapones con toallitas de alcohol y colocar ambos envases en una superficie plana y limpia.
5. Abrir el envoltorio del dispositivo incluido en la caja, BAXJECT II quitando el papel sin tocar el interior (figura a). NO retirar el dispositivo del envoltorio. No utilizar si el equipo BAXJECT II, su sistema de barrera estéril o su acondicionamiento están dañados o muestran algún signo de deterioro.
6. Darle la vuelta al dispositivo e insertar la punta de plástico a través del tapón del diluyente. Tomar el equipo por su extremo y sacar el dispositivo BAXJECT II de su envoltorio (figura b). No quitar el protector azul del equipo BAXJECT II.

Para la reconstitución, utilizar solamente el agua para preparaciones inyectables y el equipo para reconstitución incluidos en el envase. Con BAXJECT II unido al vial de diluyente, invertir el dispositivo de tal forma que el vial de diluyente quede en la parte superior del mismo. Insertar la otra punta de plástico dentro del tapón de ADVATE. El vacío hará que el diluyente penetre en el vial de ADVATE (figura c).

7. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese que el polvo de ADVATE esté completamente disuelto, de otra manera el material activo no pasará a través del filtro del equipo. El producto se disuelve rápidamente (habitualmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.



Instrucciones para la administración de la inyección

Trabajar en forma aséptica

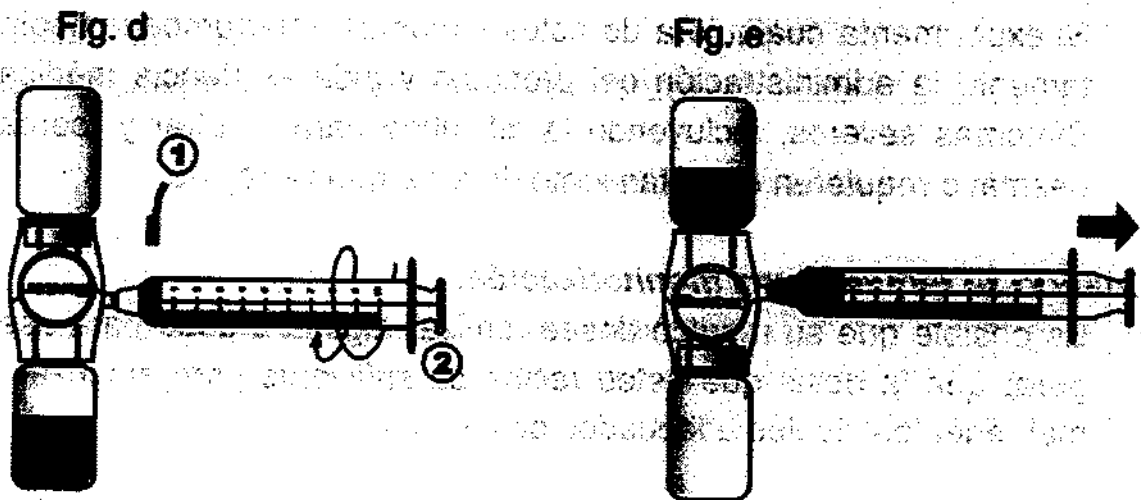
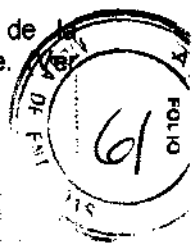
Los medicamentos para administración parenteral deben inspeccionarse cuidadosamente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas, cuando la solución y el envase lo permitan. Sólo se debe utilizar una solución transparente y sin coloración.

1. Remover el capuchón azul de BAXJECT II. NO INTRODUCIR AIRE EN LA JERINGA. Conectar la jeringa al equipo BAXJECT II (figura d).
2. Invertir el sistema (con el vial del concentrado hacia arriba). Introducir el concentrado en la jeringa empujando el émbolo lentamente. (figura e).
3. Desconectar la jeringa.
4. Conectar una jeringa de infusión con aletas a la jeringa. Inyectar por vía intravenosa. El preparado puede ser administrado a una velocidad de infusión de hasta 10 ml por minuto. El pulso debe ser controlado antes y durante la administración de ADVATE. Si se observara un aumento significativo, la

Javillo
 Farm. Pamela C. Marcuzzi
 Baxter Argentina S.A.
 División Técnica y Apoyada

RA
W

reducción de la velocidad de infusión ó si fuera necesario la interrupción temporaria de la administración provoca la desaparición de los síntomas y el pulso se normaliza rápidamente. "Precauciones" y "Posibles reacciones adversas").



Contraindicaciones

Hipersensibilidad al octocog alfa, proteínas del ratón o del hámster o alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad:

Como con cualquier otro medicamento con proteínas de administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgico. Con ADVATE se han notificado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico., incluyendo anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito. El medicamento contiene trazas de proteínas de ratón y de hámster. Se debe informar a los pacientes de los signos de las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato incluyendo urticaria, prurito, urticaria generalizada, angioedema, hipotensión (ej: mareos o síncope), conmoción y distrés respiratorio agudo (ej: opresión del pecho, respiración dificultosa). Se debe informar a los pacientes de que en caso de que estos síntomas ocurran, deben interrumpir el tratamiento y consultar con su médico de forma inmediata. En caso de que se produzca shock anafiláctico, se deben seguir las pautas médicas actuales.

Formación de Inhibidores:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida que aparece durante el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Esos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades de Bethesda (U.B.)/ml de plasma empleando el ensayo modificado Bethesda. En pacientes que desarrollan anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al Factor VIII, esta condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con el grado de exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición, y con otros factores ambientales y genéticos. Raramente se desarrollan inhibidores después de los 100 primeros días de exposición. Se han observado casos recurrentes de aparición de inhibidores (a títulos bajos), después de cambiar de un factor VIII a otro en los pacientes que con un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollo de inhibidores. En los pacientes tratados con un factor VIII de coagulación se debe monitorear cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas.

RA
W

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



Complicación relacionada con el catéter en el tratamiento

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso (CVAD) debe considerarse el riesgo de complicaciones relacionadas con CVAD incluyendo infecciones locales, bacteremia y trombosis del lado del catéter.

Consideraciones relativas al excipiente

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción

No se han realizado estudios de interacciones con ADVATE

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción con factor VIII. Dados los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de factor VIII durante el embarazo y el período de lactancia. Por lo tanto, sólo debe utilizarse factor VIII durante el embarazo y el periodo de lactancia si está claramente indicado.

Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

La influencia de ADVATE sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula.

Reacciones adversas

a. *Resumen del perfil de seguridad*

Durante los ensayos clínicos con ADVATE, se describieron un total de 65 reacciones adversas al medicamento (RAM) en 27 de 234 pacientes en tratamiento. Las RAM que aparecieron en un mayor número de pacientes fueron el desarrollo de inhibidores del factor VIII (5 pacientes), todas en pacientes sin tratamiento previo (naive) que presentaban un riesgo elevado de desarrollo de inhibidores cefalea (en 5 pacientes), fiebre y mareos (en 3 pacientes cada una). De las 56 RAM, no se produjo ninguna en neonatos, 16 aparecieron en 13/32 bebés, 7 aparecieron en 4/56 niños, 8 en 4/31 adolescentes y 25 en 14/94 adultos.

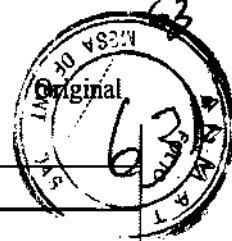
b. *Resumen tabulado de reacciones adversas*

La siguiente tabla 2 indica la frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos y procedente de informes espontáneos;

Las frecuencias se han clasificado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) en los ensayos clínicos y procedentes de informes espontáneos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	reacción adversa	Frecuencia ^a
Infecciones e infestaciones	Gripe	Poco frecuentes
	Laringitis	Poco frecuentes
	Linfangitis	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad ^c	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Mareos	Frecuentes
	Problemas de memoria	Poco frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes
	Migraña	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Disgeusia	Poco frecuentes
	Inflamación ocular	Poco frecuentes



Trastornos vasculares	Hematoma	Poco frecuentes
	Sofocos	Poco frecuentes
	Palidez	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y medistínicos	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Poco frecuentes
	Dolor en el abdomen superior	Poco frecuentes
	Nauseas	Poco frecuentes
	Vómitos	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Sarpullido	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes
	Dermatitis del pañal	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuentes
	Edema periférico	Poco frecuentes
	Dolor torácico	Poco frecuentes
	Escalofríos	Poco frecuentes
	Sensación anormal	Poco frecuentes
	Fatiga	Frecuencia no conocida
	Malestar general	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias	Anticuerpo positivo del factor VIII	Frecuentes
	Aumento de la alanina-aminotransferasa	Poco frecuentes
	Nivel reducido del factor de coagulación VIII ^B	Poco frecuentes
	Descenso del hematocrito	Poco frecuentes
	Test de laboratorio anormal	Poco frecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicaciones tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Hemorragia tras el procedimiento	Poco frecuentes
	Reacción en el lugar del procedimiento	Poco frecuentes

a) Calculado según un número total único de pacientes (234)

b) El descenso inesperado de los niveles de factor VIII de coagulación se produjo en un paciente durante la perfusión continua de ADVATE después de cirugía (días 10-14 de postoperatorio).

Se mantuvo la hemostasis durante todo este período y tanto los niveles de factor VIII de plasma como los niveles de aclaramiento volvieron a los niveles adecuados el día 15 de postoperatorio.

Los ensayos de inhibidores del factor VIII realizados tras la finalización de la perfusión continua y la terminación del estudio fueron negativos.

c) RAM explicadas en la sección c)

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Desarrollo de inhibidor

La inmunogenicidad de ADVATE se evaluó en pacientes con tratamientos previos. Durante los ensayos clínicos con ADVATE realizados en 145 pacientes pediátricos y adultos diagnosticados con hemofilia A de grave a moderada (FVIII \leq 2%), con exposición previa a concentrados de factor VIII durante un período superior o igual a 150 días, sólo un paciente desarrolló un título bajo de inhibidor (2,4 UB en el ensayo Bethesda modificado) después de 26 días de exposición a ADVATE. Las pruebas de seguimiento de inhibidores en este paciente tras abandonar el ensayo fueron negativas. Tampoco se detectó ningún inhibidor de FVIII en 53 pacientes pediátricos menores de 6 años, diagnosticados con hemofilia A de grave a moderadamente grave (FVIII \leq 2%), con una exposición previa a concentrados de factor VIII durante un período superior o igual a 50 días.

En pacientes no tratados previamente (naïve) que participan en un ensayo clínico que en la actualidad se encuentra en curso, 5 (20%) de los 25 pacientes que recibieron ADVATE desarrollaron inhibidores de factor VIII. De estos pacientes, 4 eran de título elevado (>5 UB) y 1 era de título bajo (\leq 5 UB). La frecuencia de los inhibidores de FVIII detectados hasta el momento se encuentra dentro del rango esperado y observado anteriormente.



RAM específicas para residuos del proceso de fabricación

La respuesta inmune del paciente a cantidades mínimas de proteínas contaminantes se analizó mediante el examen de los títulos de anticuerpos para estas proteínas, los parámetros de laboratorio y las reacciones adversas descritas. De los 182 pacientes en tratamiento en los que se evaluaron los anticuerpos antiproteínas de células de ovario de hámster chino (CHO), 3 mostraron una tendencia ascendente estadísticamente significativa en los títulos mediante análisis de regresión lineal y 4 mostraron picos sostenidos o picos momentáneos. Un paciente mostró tanto una tendencia ascendente estadísticamente significativa como un pico sostenido en el nivel de los anticuerpos antiproteínas anti-CHO, pero no tuvo ningún otro signo o síntoma que indicara una respuesta alérgica o de hipersensibilidad. De los 182 pacientes tratados a los que se realizó una evaluación de los anticuerpos anti-IgG murina, 10 mostraron una tendencia ascendente estadísticamente significativa mediante análisis de regresión lineal y dos mostraron un pico sostenido o pico momentáneo. Un paciente mostró una tendencia ascendente estadísticamente significativa y un pico sostenido en el nivel de anticuerpos anti-IgG murina. Cuatro de estos pacientes sufrieron episodios aislados de urticaria, prurito, sarpullido y recuentos ligeramente elevados de eosinófilos entre numerosas exposiciones repetidas al medicamento del estudio.

Hipersensibilidad

Reacciones de tipo alérgico incluyen anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

d. Población pediátrica

En los estudios clínicos no se han notado diferencias específicas por edad en RAM excepto el desarrollo de inhibidores en pacientes pediátricos no tratados previamente (PUP) y complicaciones relacionadas con catéter.

Sobredosis

No se han notificado síntomas de sobredosis con factor VIII de coagulación recombinante.

Ante la eventualidad de una sobredosis 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

Condiciones de conservación de ADVATE

- Conservar entre +2°C y + 8°C (en heladera).
- No congelar.
- Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta y en el estuche.

Conservación de la solución reconstituida:

- Este producto es para ser utilizada una única aplicación en la dosis prescrita.
- Una vez reconstituida la solución, utilizar el producto de inmediato.
- La solución reconstituida restante, debe ser descartada. No refrigerar el producto después de la preparación.
- La solución no utilizada se debe eliminar apropiadamente.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ADVATE debe administrarse intravenosamente después de la reconstitución del producto liofilizado con el agua esterilizada para preparaciones inyectables suministrada. Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y no presenta partículas extrañas.

- Para la reconstitución utilizar sólo el agua esterilizada para preparaciones inyectables y el equipo de reconstitución incluido en el envase. Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.
- No refrigerar la preparación después de la reconstitución

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

6146



- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normas locales.
- No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro.

Presentaciones

Cada envase de ADVATE contiene:

- 1 frasco- ampolla de una dosis con tapón de caucho conteniendo ADVATE (frasco- ampolla con polvo liofilizado), en presentaciones de: 250 UI, 500 UI, 1000 UI y 1500 UI.
- 1 frasco ampolla de vidrio de una dosis con tapón de caucho conteniendo agua para inyectables (frasco ampolla de solvente).
- 1 dispositivo de BAXJECT II para reconstitución de la solución.
- 1 mini-equipo de infusión.
- 1 jeringa para administración estéril y desechable de 10 ml.
- 2 toallitas de alcohol.
- 2 torundas de algodón

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:53.464

Dirección Técnica: Pamela C. Marcuzzi, Farmacéutica.

Elaborador

Baxter AG, Industriestrasse 67, A-1220 Viena, Austria.

Baxter BioScience Manufacturing S.A.R.L., Route de Pierre-à- Bot 111, CH-2000 Neuchâtel, Suiza.

Baxter S.A., Boulevard René Branquart 80, B-7860 Lessines, Bélgica.

AUT

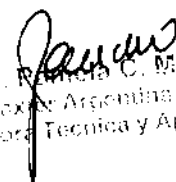
Representante y distribuidor en Argentina

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

Depósito: Av. Olivos 4140, (B1667 AUT), Tortuguitas, Pcia. de Buenos Aires.

Fecha de última revisión: __/__/__

ccsl: 20120100406


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