



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **3740**

BUENOS AIRES, **06 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008051-09-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAXTER INMUNO S.A., solicita la aprobación de cambio de envase primario, la nueva presentación y nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RECOMBINANTE / FACTOR VIII RECOMBINANTE (r-FAH), Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, 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 lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de las Disposiciones Nros.: 853/89 y 855/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de cambio de excipientes y cambio de envase primario y nueva presentación, respectivamente

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los

57



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

3740

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

Que a fojas 94, 95 y 107 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 1°.- Autorízase a la firma BAXTER INMUNO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal RECOMBINATE / FACTOR VIII RECOMBINANTE (r-FAH), Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, a cambiar el envase primario y la presentación, según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 2°.- Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada RECOMBINATE / FACTOR VIII RECOMBINANTE (r-FAH), Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, aprobada por Certificado N°



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

3740

47.579 y Disposición N° 7696/98, propiedad de la firma BAXTER INMUNO S.A., cuyos textos constan de fojas 58 a 66, para los rótulos y de fojas 28 a 57, para los prospectos.

ARTICULO 3°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7696/98 los rótulos autorizados por las fojas 58 a 60 y los prospectos autorizados por las fojas 28 a 37, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 4°. - 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 5°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008051-09-3

DISPOSICION N°

js

3740

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 3740 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 INMUNO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RECOMBINATE / FACTOR VIII RECOMBINANTE (r-FAH),

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.-

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° 5003/03.-	Rótulos de fs. 58 a 66, corresponde desglosar de fs. 58 a 60. Prospectos de fs. 28 a 57, corresponde desglosar de fs. 28 a 37.-
Envase primario y presentación	Envases conteniendo: Frasco ampolla de liofilizado (conteniendo 250 UI, 500 UI, 1000 UI) más frasco ampolla con 10ml de disolvente 1 aguja doble punta y una aguja con filtro.-	Envases conteniendo: Frasco ampolla de liofilizado (conteniendo 250 UI, 500 UI, 1000 UI) más frasco ampolla con 10ml de disolvente 1 aguja doble punta y una aguja con filtro.- Frasco ampolla de liofilizado

M
A
H



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

		(conteniendo 250 UI, 500 UI, 1000 UI) más frasco ampolla con 10ml de agua estéril para inyectable (USP) más 1 dispositivo de transferencia sin aguja BAXJECT II.-
--	--	---

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAXTER INMUNO S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.579 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**06 JUL 2010**.....del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-008051-09-3

DISPOSICIÓN N°

js

3740

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Baxter

7740

Proyecto de Rótulo

RECOMBINANTE 250 UI Factor VIII Recombinante (r-FAH)

Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla del producto liofilizado contiene:

Factor VIII Recombinante	250 UI*
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
Glendale, California, 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: Adriana C. Abarrategui,
Farmacéutica



3740

Baxter

Proyecto de Rótulo

RECOMBINANTE 500 UI Factor VIII Recombinante (r-FAH)

Polvo liofilizado inyectable

Industria Estadounidense

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla del producto liofilizado contiene:

Factor VIII Recombinante	500 UI*
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

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
Glendale, California, 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: Adriana C. Abarrategui,
Farmacéutica



3740

Baxter

Proyecto de Rótulo

RECOMBINANTE 1000 UI
Factor VIII Recombinante (r-FAH)

Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla del producto liofilizado contiene:

Factor VIII Recombinante	1000 UI*
Albúmina	125 mg
Polietilenglicol (3350)	15 mg
Sodio (catión)	1,8 mEq
Histidina	0,55 mmoles
Calcio (catión)	2 mg
Polisorbato 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

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
Glendale, California, 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: Adriana C. Abarrategui,
Farmacéutica



Baxter

3740

Proyecto de Prospecto

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
Polietilenglicol (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

- Hemofilia A
- Hemofilia A con inhibidores anti factor VIII (< 10 UB= Unidades Bethesda)
- Deficiencia adquirida debida al desarrollo espontáneo de inhibidores anti factor VIII.

El uso de factor antihemofílico recombinante (r-AHF) **Recombinate** está indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos en la Hemofilia A, como también durante el seguimiento pre, intra y post operatorio de esos pacientes.

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



3740

Baxter

4. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

La Hemofilia A es un trastorno genético de la coagulación en el que se manifiesta un déficit de Factor VIII circulante y se caracteriza por presentar hemorragias espontáneas o traumáticas.

La administración de Factor VIII recombinante produce un incremento de los niveles plasmáticos de Factor VIII, corrigiendo temporalmente los defectos de la coagulación de los pacientes.

PROPIEDADES

El Factor VIII antihemofílico recombinante (r-AHF) **Recombinate**, es una proteína sintetizada mediante ingeniería genética a partir de una línea celular de hámster chino (CHO). En el cultivo, la línea celular CHO sintetiza Factor VIII (r-AHF) y lo secreta al medio de cultivo celular. El r-AHF así obtenido es extraído y purificado del medio mediante un proceso de cromatografía en columna. Un paso clave en el proceso de purificación consiste en la etapa cromatográfica por inmovinoafinidad en la que, mediante la inmovilización de un anticuerpo monoclonal anti-Factor VIII, se logra aislar selectivamente del medio al Factor VIII recombinante (r-AFH).

El factor VIII recombinante posee las mismas propiedades que el Factor VIII humano y presenta, desde el punto de vista estructural, una combinación similar de cadenas pesadas y livianas heterógenas, tal como el Factor VIII Humano.

Recombinate se halla formulado como un polvo liofilizado estéril, no pirogénico, blacuzco a tenuemente amarillo, de FAH recombinante para inyección intravenosa y se presenta en frascos de dosis únicas que contienen nominalmente 250, 500 y 1000 Unidades Internacionales por frasco. Cuando se lo reconstituye con el volumen apropiado de diluyente, contiene las cantidades máximas de los siguientes estabilizadores: 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 de von Willebrand (vWF) se coexpresa con el Factor Antihemofílico (Recombinante) y ayuda a estabilizar a este último. El producto final contiene no más de 2 ng de vWF / UI de rFAH, sin efecto clínicamente relevante en los pacientes con enfermedad de von Willebrand. El producto no contiene conservadores.

MECANISMO DE ACCIÓN

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

FARMACOCINÉTICA

Estudios farmacocinéticos llevados a cabo en 65 pacientes revelaron que el promedio de vida media circulante del r-FAH es de **14,6 ± 4,9 horas (n=67)**, lo cual no fue estadísticamente diferente del Factor Antihemofílico (Humano) de origen plasmático, cuyo promedio de vida media fue de **14,7 ± 5,1 horas (n=61)**. La recuperación basal real observada con r-FAH fue de **123,9 ± 47,7 UI / dL (n=23)**, significativamente superior a la recuperación basal real obtenida con Factor Antihemofílico (Humano) de origen plasmático, de **101,7±31,6 UI / dL (n=61)**. Sin embargo, la razón calculada entre las recuperaciones real y esperada obtenidas con el r-FAH (**121,2±48,9%**) no difiere en promedio de la de Factor Antihemofílico (Humano) de origen plasmático (**123,4±16,4%**).

El estudio clínico de r-FAH en pacientes con Hemofilia A previamente tratados con FAH de origen plasmático se basó en observaciones efectuadas en un grupo investigativo de **69** pacientes.



2740

Baxter

A lo largo del período de estudio de **48 meses**, estos pacientes recibieron **20.914 a 1.383.063 UI** distribuidos en 17.700 infusiones, haciendo un total de **28.090.769 UI** de r-FAH.

Estos pacientes fueron tratados con éxito por episodios hemorrágicos, según necesidad, así como para la prevención de las hemorragias (profilaxis). Los episodios hemorrágicos espontáneos tratados con éxito incluyen las hemartrosis y las hemorragias de tejidos blandos y musculares. También se evaluó el manejo de la hemostasia durante los actos quirúrgicos. Durante este estudio se realizó un total de 24 procedimientos en 13 pacientes, entre ellos procedimientos menores (por ejemplo extracciones dentarias) y mayores (por ejemplo osteotomías bilaterales, toracotomía y trasplante hepático). La hemostasia fue mantenida en las etapas pre-quirúrgicas y post-quirúrgicas mediante reemplazo individualizado de FAH.

Se llevó a cabo asimismo un estudio de r-FAH en pacientes previamente no tratados **como parte de un estudio en curso**. El grupo de estudio comprendió a 79 pacientes, de quienes **76** habían recibido por lo menos una infusión de r-FAH. En total, se administraron a este grupo **12.209** infusiones, totalizando **11.277.043 UI** de r-FAH. La hemostasia fue apropiadamente manejada en los episodios hemorrágicos espontáneos, la hemorragia intracraneana y los procedimientos quirúrgicos.

5. POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El máximo nivel de r-FAH post-infusión esperado como UI/dL de plasma o como porcentaje del valor normal puede calcularse multiplicando la dosis administrada por el peso corporal (UI/Kg), por 2. Este cálculo se basa en que 1 UI de Factor VIII / Kg de peso corporal aumenta en un 2% el nivel plasmático de Factor VIII.

Se requiere el control médico del tratamiento y de la dosis administrada.

Hemorragia		
Nivel de hemorragia	Actividad máxima de r-FAH requerida en plasma post-infusión (% del valor normal o como UI/dL de plasma)	Frecuencia de la infusión
Hemartrosis, hemorragia muscular u oral tempranos	20-40	Comenzar la infusión cada 12 a 24 horas durante 1 a 3 días, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva, el dolor disminuya o hasta lograr la hemostasia.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma confluentes	30-60	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas durante un período usual de 3 días o más, hasta que el dolor y la disfunción se resuelvan.
Hemorragias de riesgo vital, tales como las del SNC, de laringe o digestivas altas o bajas	60-100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas, hasta que el paciente esté fuera de peligro.
Cirugía		
Tipo de intervención		
Cirugía menor, incluyendo la exodoncia	60-80	Una infusión simple tras una terapia antifibrinolítica oral en el lapso de 1 hora es efectiva en aproximadamente el 70% de los casos.
Cirugía mayor	80-100 (pre y post-quirúrgica)	Infusiones repetidas cada 8 a 24 horas, dependiendo del estado de la hemostasia.

Handwritten initials 'JH' in the bottom left corner.

Handwritten signature 'JH' in the bottom right corner.

3740



Baxter

En cirugía mayor o en hemorragias con amenaza de muerte el control del tratamiento sustitutivo debe ser estrictamente monitoreado.

Aunque la dosis puede calcularse mediante el esquema de orientación anterior, se recomienda el control mediante pruebas de laboratorio adecuadas del plasma del paciente, incluyendo ensayos de FAH a intervalos apropiados para verificar que se alcancen y mantengan los niveles correctos de FAH.

La administración de Factor VIII recombinante tiene un valor terapéutico significativo en pacientes con deficiencias causadas por la presencia de inhibidores circulantes que no excedan las 10 unidades Bethesda por ml de plasma. En este caso, la dosis debe controlarse mediante frecuentes determinaciones de laboratorio de los niveles de Factor VIII en plasma.

Dosis pediátrica: Se realiza el mismo cálculo que para obtener la dosis en adultos y adolescentes.

Vía de administración y modo de empleo

Recombinate se administra por vía intravenosa.

La velocidad de administración puede ser de hasta 10 ml por minuto sin ocasionar reacciones adversas. En el caso de detectarse un aumento de la frecuencia del pulso del paciente antes o durante la administración del producto, debe reducirse la velocidad de administración o, incluso, interrumpirse temporalmente hasta la desaparición de los síntomas.

Reconstitución utilizando el dispositivo Baxject II:

Se requiere uso de técnica aséptica.

1. Llevar Recombinate (concentrado seco de factores) y agua estéril para inyección USP (diluyente) a temperatura ambiente.
2. Separar las tapas de los frascos de concentrado y diluyente.
3. Limpiar los tapones con solución germicida y dejar secar antes de su uso. Colocar los frascos sobre una superficie plana.
4. Abrir el envase del dispositivo Baxject II desprendiendo la tapa, sin tocar el interior. No extraer el dispositivo del envase.
5. Voltear el envase. Presionar en línea recta hacia abajo a fin de insertar completamente la punta plástica clara a través del tapón del frasco con el diluyente.
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.
7. Voltear el sistema de manera que el frasco del diluyente quede hacia arriba. Insertar rápidamente y por completo la punta plástica blanca en el tapón del frasco de Recombinate, empujando en línea recta hacia abajo. El vacío llevará el diluyente al frasco de Recombinate.
8. Girar suavemente hasta que Recombinate quede completamente disuelto.

NOTA: No refrigerar luego de la reconstitución.

Administración

Usar técnica aséptica.

Recombinate debe administrarse no más de 3 horas después de la reconstitución.

Inyección con jeringa intravenosa

Antes de su administración, los productos farmacológicos parenterales deben ser inspeccionados en busca de partículas y decoloración, cada vez que la solución y el

3740



Baxter

recipiente lo permitan. La solución debe ser de aspecto incoloro a débilmente amarillo. De no ser así, no usará la solución y le notificará a Baxter de inmediato.

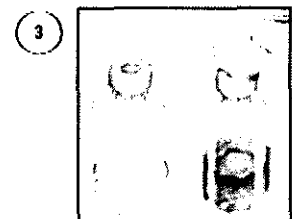
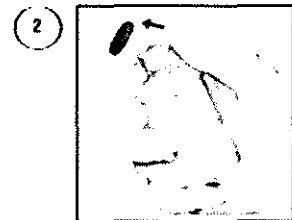
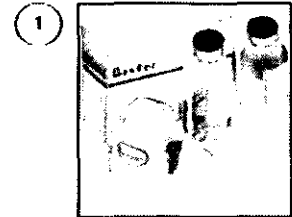
Se recomienda usar con este producto jeringas de plástico, ya que las proteínas como Recombinate tienden a adherirse a la superficie de las jeringas de vidrio.

1. Separar la tapa azul del dispositivo Baxject II. Conectar la jeringa al dispositivo Baxject II. **NO INYECTAR AIRE.**
2. Voltar los frascos conectados de modo que el frasco de Recombinate quede arriba. Llevar el concentrado de factor a la jeringa extrayendo el émbolo suavemente.
3. Desconectar la jeringa; fijar una aguja adecuada e inyectar por vía intravenosa, según las instrucciones ya mencionadas en cuanto a la velocidad de administración.
4. **SI UN PACIENTE HABRÁ DE RECIBIR MÁS DE UN FRASCO DE RECOMBIMATE, LOS CONTENIDOS DE MÚLTIPLES FRASCOS PUEDEN VOLCARSE A UNA MISMA JERINGA.**

Por favor, observar que el dispositivo Baxject II tiene por objeto su uso con un único frasco de Recombinate y sólo con agua estéril para inyección; por consiguiente, la reconstitución y el pasaje de un segundo frasco a la jeringa requieren un segundo dispositivo Baxject II.

Instrucciones de uso

1. No intente efectuar una infusión por usted mismo, a menos que su médico o su centro de hemofilia le haya enseñado a hacerlo. En un lugar tranquilo prepare una superficie plana y limpia y consiga los materiales que requerirá para la infusión. Controle la fecha de vencimiento y permita que el frasco con el concentrado de Recombinate y el agua estéril para inyección USP (diluyente) se calienten a temperatura ambiente. Lave sus manos y colóquese guantes quirúrgicos limpios. Si se infundirá a usted mismo en su casa, el uso de guantes es opcional.
2. Separe las tapas del concentrado de Recombinate y del diluyente, de modo de exponer los centros de los tapones de goma.
3. Desinfecte los tapones con una torunda embebida en alcohol (u otra solución adecuada sugerida por su médico o centro de hemofilia) frotando los tapones firmemente durante varios segundos y permita que se sequen antes de su uso.

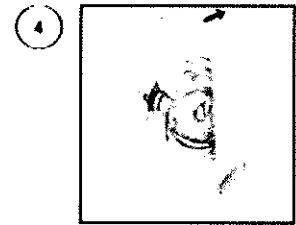


3740

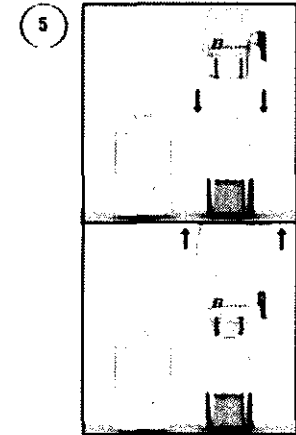


Baxter

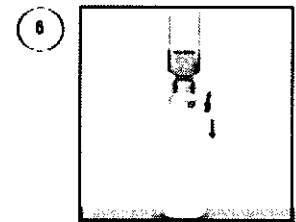
4. Abra el envase del dispositivo Baxject II despegando la tapa, sin tocar el interior del envase.



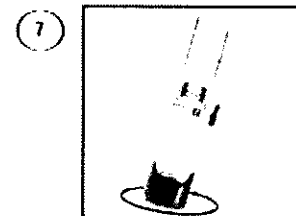
5. Voltee el envase con el dispositivo Baxject II cabeza abajo y colóquelo sobre la parte superior del frasco de diluyente. Inserte completamente la punta plástica clara del dispositivo y en el centro del tapón del frasco de diluyente, empujando hacia abajo en línea recta. Tome el envase por su borde y súbalo para separarlo del dispositivo. Tenga cuidado de no tocar la punta plástica blanca. No quite la tapa azul del dispositivo Baxject II. El frasco del diluyente tiene ahora el dispositivo Baxject II conectado a él, y está listo para ser conectado al frasco de Recombinate.



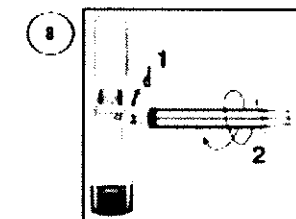
6. Para conectar el frasco de diluyente al frasco de Recombinate, voltee el frasco del diluyente y colóquelo sobre la parte superior del frasco que contiene el concentrado Recombinate. Inserte completamente la punta plástica blanca en el tapón del frasco de Recombinate empujando hacia abajo en línea recta. El diluyente fluirá dentro del frasco de Recombinate. Esto debe hacerse enseguida, de manera de mantener el líquido libre de gérmenes.



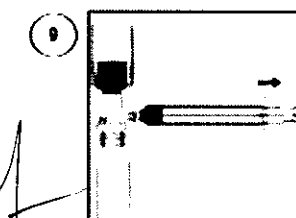
7. Gire los frascos conectados levemente y de manera continua hasta que Recombinate quede completamente disuelto. No agite. La solución de Recombinate debe tener aspecto incoloro a débilmente amarillo. De no ser así, no la use y notifíquelo a Baxter de inmediato.



8. Quite la tapa azul del dispositivo Baxject II y conecte la jeringa. **TENGA CUIDADO DE NO INYECTAR AIRE.**



9. Voltee los frascos conectados de modo que el frasco de Recombinate quede arriba. Lleve la solución de Recombinate a la jeringa extrayendo lentamente con el émbolo. Desconecte la jeringa de los frascos. Fije la aguja de infusión a la jeringa usando, si dispone de él, un equipo de infusión mariposa (con alas). Apunte con la aguja hacia arriba y extraiga las burbujas

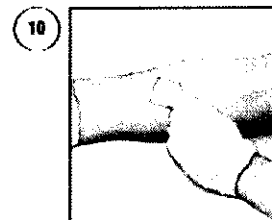


Baxter

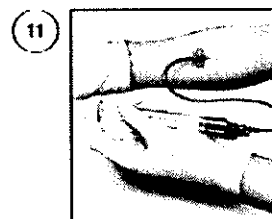
de aire golpeando suavemente la jeringa con su dedo y empujando lentamente y con cuidado el aire fuera de la jeringa y la aguja.

Si usted está usando más de un frasco de Recombinate, los contenidos de más de un frasco pueden colocarse en la misma jeringa. Sin embargo, usted necesitará otro diluyente y otro dispositivo Baxject II para mezclar cada frasco adicional de Recombinate.

10. Aplique un torniquete y aliste el sitio de inyección limpiando bien la piel con una torunda con alcohol (u otra solución adecuada sugerida por su médico o centro de hemofilia).

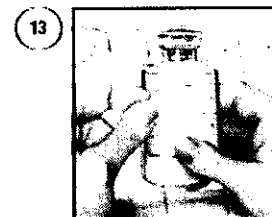


11. Inserte la aguja en la vena y abra el torniquete. Infunda lentamente el producto Recombinate. No infunda más rápidamente que 10 ml por minuto.



12. Extraiga la aguja de la vena y use gasa estéril para hacer presión en el sitio de inyección durante varios minutos. No vuelva a tapar la aguja. Colóquela junto con la jeringa usada en un recipiente de descarte de jeringas de paredes rígidas para desecharlas de manera apropiada.

13. Despegue el rótulo del frasco de Recombinate y colóquelo en su libro de registro. Limpie toda sangre derramada con una mezcla recién preparada de 1 parte de blanqueador (lavandina) y 9 partes de agua, jabón y agua o cualquier otra solución desinfectante casera.



14. Deseche los frascos 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: Tome contacto con su médico o centro local de tratamiento antihemofílico en caso de experimentar algún problema.

Advertencia de uso

Sólo para uso intravenoso.

6. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a las proteínas murínicas, hámsters o bovinos.
- El Factor Antihemofílico (Recombinante) no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



3740

Baxter

7. ADVERTENCIAS

No se han descrito hasta el momento.

8. PRECAUCIONES

Generales:

La identificación del defecto de coagulación como deficiencia de Factor VIII es esencial antes de iniciar la administración de Factor Antihemofílico (Recombinante) Recombinate.

Este producto no es efectivo en el tratamiento de deficiencias de otros factores de la coagulación. La formación de anticuerpos neutralizantes, inhibidores del Factor VIII, es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con Hemofilia A. La prevalencia informada de estos anticuerpos en pacientes que reciben FAH de origen plasmático es de 10% a 20%. Dichos inhibidores son inmunoglobulinas IgG y su actividad inhibidora se expresa como Unidades Bethesda (U.B.) por ml de plasma o de suero. Mediante estudios clínicos realizados utilizando r-FAH **Recombinate**, ninguno de los **69** pacientes previamente tratados y, carentes de inhibidor al ser incorporados al estudio, desarrollaron inhibidores durante el período de investigación.

En el grupo de pacientes previamente no tratados hubo **73** pacientes con niveles de Factor VIII $\leq 2\%$ en quienes se efectuó la búsqueda de inhibidores a continuación del tratamiento con r-FAH **Recombinate**. De este grupo, **23** sujetos desarrollaron inhibidores detectables; de ellos, **8** pacientes presentaron un título de más de 10 U.B. La inmunogenicidad del Factor Antihemofílico (Humano) **Recombinate** **Recombinate** es incierta hasta el momento.

Los pacientes tratados con r-FAH deben ser cuidadosamente monitoreados en busca del desarrollo de anticuerpos anti-rFAH por medio de observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas.

Formación de anticuerpos contra proteínas murinas, de hámster o bovinas:

Dado que el Factor Antihemofílico (Recombinante) **Recombinate** contiene trazas de proteína murinas (hasta un máximo de 0,1 ng / UI de r-FAH), proteína de hámster (hasta un máximo de 1,5 ng de proteína de CHO / UI de r-FAH) y proteína bovina (hasta un máximo de 1 ng de BSA / UI de rFAH), puede existir la posibilidad **remota** de que los pacientes tratados con este producto desarrollen hipersensibilidad a dichas proteínas mamíferas no humanas.

Pruebas de laboratorio:

Si bien la posología puede ser estimada mediante los cálculos expresados en la guía de orientación, se recomienda que cada vez que sea posible se efectúen determinaciones en el laboratorio apropiadas del plasma del paciente, a intervalos adecuados, a fin de asegurar que se han alcanzado y se mantienen los niveles adecuados de FAH.

Si al administrar al paciente la dosis adecuada del producto no se logran alcanzar los niveles esperados de FAH plasmático, o si no se logra controlar la hemorragia, debe sospecharse la presencia de inhibidores. Mediante pruebas de laboratorio apropiadas puede demostrarse la presencia de inhibidores. La cuantificación se expresa en términos de Unidades Internacionales de FAH neutralizadas por cada ml de plasma o por el volumen plasmático total estimado. Si el inhibidor está presente en niveles menores de 10 Unidades Bethesda por ml, la administración de FAH adicional podrá neutralizarlo. **En consecuencia, la administración de Unidades Internacionales adicionales de FAH debería desencadenar la respuesta predicha.** En esta situación, es necesario el control de los niveles de FAH mediante pruebas de laboratorio.

Títulos de más de 10 Unidades Bethesda por ml pueden hacer que el control de la hemostasia con FAH no sea posible debido a las altas dosis que se requerirían (deberá buscarse un tratamiento

3740



Baxter

alternativo). Por otra parte, el título del inhibidor puede elevarse luego de la administración de r-FAH debido a una respuesta anaméstica al antígeno r-FAH.

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:

Recombinante fue investigado respecto de la mutagenicidad en dosis que excedían considerablemente a las concentraciones plasmáticas de r-FAH "in vitro" y en dosis de hasta 10 veces la dosis clínica máxima esperada "in vivo", sin causar mutaciones reversas, aberraciones cromosómicas o un incremento de los micronúcleos en eritrocitos policromáticos de médula ósea. No se han efectuado estudios a largo plazo en animales con el objeto de evaluar el potencial carcinogénico.

Embarazo:

No se han realizado estudios de reproducción animal con el Factor Antihemofílico (Recombinante). No se sabe si Factor Antihemofílico (Recombinante) puede ser causa de embriopatías cuando se lo administra a una mujer grávida, ni si puede afectar la capacidad reproductiva. El Factor Antihemofílico (Recombinante) sólo debe administrarse a una mujer embarazada en caso de no existir otra medicación alternativa.

Uso pediátrico:

Recombinante puede administrarse a neonatos y niños independientemente de la edad. Se han llevado a cabo estudios de seguridad y eficacia en niños previamente tratados (n=23) y sin tratamiento previo (n=75).

Uso geriátrico:

Estudios realizados no han demostrado riesgo alguno que limite la indicación del producto en pacientes de edad avanzada.

9. REACCIONES ADVERSAS

- Anafilaxis o reacciones de hipersensibilidad al Factor VIII, a proteínas murínicas, de hámster o bovinas.
- Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad temprana, tales como urticaria, opresión precordial, disnea, hipotensión y anafilaxia.
- La proteína de mayor concentración en Factor Antihemofílico (Recombinante) **Recombinante** es la albúmina (humana). Las reacciones asociadas con la administración intravenosa de albúmina son extremadamente raras, si bien se han informado náuseas, fiebre, escalofríos o urticaria.
- Poco frecuente es la aparición de cefalea, sequedad en la boca, náuseas, vómitos, prurito o inflamación en el sitio de inyección, rash cutáneo, pérdida del gusto o fatiga.

Información para los pacientes:

Pueden presentarse signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, tales como: urticaria, urticaria generalizada, opresión precordial, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Es aconsejable la interrupción de la administración del producto y consultar al médico de inmediato.

3740



Baxter

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:

Recombinante 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

Recombinante 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

Recombinante 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

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

Glendale, California, 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: Adriana C. Abarrategui, Farmacéutica