



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-22205582-APN-DGA#ANMAT

VISTO el expediente EX-2019-22205582-APN-DGA#ANMAT del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que por Disposición ANMAT N° 7899/15 se autorizó a la firma Alexion Pharmaceuticals Inc., representada por Quintiles Argentina S.A., hoy IQVIA RDS Argentina S.A., a realizar el estudio clínico denominado: ENSAYO DE FASE III, ABIERTO, DE EXTENSIÓN DE ECU-MG-301 PARA EVALUAR LA SEGURIDAD y EFICACIA DE ECULIZUMAB EN SUJETOS CON MIASTENIA GRAVIS GENERALIZADA (GMG) RESISTENTE AL TRATAMIENTO. Protocolo Versión 1.0, de fecha 8 de abril de 2014.

Que con posterioridad, mediante EX-2019-00438652-APN-DGA#ANMAT se autorizó al patrocinador la importación de la medicación/tratamiento y materiales para el acceso post-estudio, en los términos de la Disposición ANMAT N° 12792/16, según los alcances del IF-2019-02488929-APN-DERM#ANMAT.

Que por los actuados citados en el Visto, el patrocinador comunica que delega en la firma MONTE VERDE S.A. las actividades relacionadas con el acceso post-estudio según Disposición ANMAT N° 12797/16, del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 7899/15.

Que se adjunta la constancia de delegación por parte de Alexion Pharmaceuticals Inc., a favor de la firma MONTE VERDE S.A.

Que de acuerdo al artículo 6° de la Disposición ANMAT N° 12792/16, el patrocinador queda sujeto a la obligación de informar a esta Administración Nacional toda reacción adverse medicamentosa seria e inesperada (RAM-SI) relacionada con la Medicación/Tratamiento importado.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Tómate razón de que el patrocinador Alexion Pharmaceuticals Inc. del estudio clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 7899/15, delega en la firma MONTE VERDE S.A. las actividades relacionadas con el acceso post-estudio en el marco de la Disposición ANMAT N° 12797/16, según los alcances del IF-2019-02488929-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2º.- Establécese que de acuerdo a lo establecido en el artículo 6º de la Disposición ANMAT N° 12792/16, la firma MONTE VERDE S.A., representante del patrocinador Alexion Pharmaceuticals Inc. del estudio clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 7899/15, deberá informar a esta Administración Nacional toda reacción adversa medicamentosa seria e inesperada (RAM-SI) relacionada con la Medicación/Tratamiento importado.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese. Por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese a la firma MONTE VERDE S.A. y a la firma IQVIA RDS ARGENTINA S.A. Dése copia a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos - INAME. Cumplido, archívese.

EX-2019-22205582-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.09.27 16:48:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.27 16:48:18 -0300'

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto

NEUTROPINE® FILGRASTIM

30 MUI

Solución Inyectable en jeringas prellenadas

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

Cada jeringa prellenada contiene: Filgrastim 30 MUI y excipientes: Acetato de sodio, Ácido acético, Sorbitol, Polisorbato 80 y Agua para inyectables c.s.p 1.0 ml

FORMA FARMACÉUTICA

Solución Inyectable

DATOS CLÍNICOS

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Quimioterapia citotóxica convencional: NEUTROPINE® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica antineoplásica (con excepción de las leucemias mieloides crónicas y de los síndromes mielodisplásicos) para reducir la duración de la neutropenia y de sus secuelas clínicas en los pacientes que reciben terapia mielosupresora seguida de trasplante de médula ósea (TMO) y que presentan riesgo incrementado de neutropenia severa prolongada.

Movilización de hemocitoblastos en sangre periférica: NEUTROPINE® está indicado también para la movilización autógena de células progenitoras hacia la sangre periférica (PBPC) o después de la quimioterapia mielosupresora, así como la movilización alógena de PBPC hacia la sangre periférica (en donantes sanos).

Neutropenia crónica severa: La administración prolongada de NEUTROPINE® está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia de infecciones y su duración en pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia grave (congénita, cíclica o idiopática), recuento de neutrófilos menor o igual a $0,5 \times 10^9$ /litro y antecedentes de infecciones graves o recurrentes.

Infección por VIH: NEUTROPINE® está indicado para el tratamiento de las neutropenias persistentes (recuento de neutrófilos inferior o igual a 1×10^9 /litro), en los pacientes infectados por el VIH en un estadio avanzado, a fin de reducir el riesgo de infección bacteriana cuando las otras opciones destinadas a reducir la neutropenia son inadecuadas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Después de quimioterapia citotóxica

La dosis recomendada de NEUTROPINE® es de 0,5 MUI (5 µg)/kg/día.

La primera inyección de NEUTROPINE® no debe ser administrada en un lapso menor de 24 horas después de finalizar la quimioterapia citotóxica. NEUTROPINE® debe

ORIGINAL

administrarse diariamente por vía subcutánea o en infusión intravenosa de 30 minutos. La solución de NEUTROPINE® debe ser diluida en una solución de glucosa al 5%. En la mayoría de los casos se prefiere la vía subcutánea. La elección de la vía de administración debe realizarse en forma individual.

La administración diaria de NEUTROPINE® debe continuarse hasta que el punto mínimo teórico del número de neutrófilos sea superado y que esa cifra vuelva a su valor normal. Después de la quimioterapia establecida para los tumores sólidos, los linfomas y las leucemias linfoides, la duración requerida del tratamiento con NEUTROPINE® puede llegar hasta los 14 días. Después del tratamiento de inducción y de consolidación para una leucemia mielógena aguda, la duración del tratamiento puede ser significativamente más prolongada (hasta 38 días), según el tipo, la dosis y el esquema de quimioterapia citotóxica utilizados.

En los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica, generalmente se observa un aumento transitorio del número de neutrófilos, 1 o 2 días después del comienzo del tratamiento con NEUTROPINE®. No obstante, para obtener una respuesta duradera, es necesario continuar el tratamiento hasta que la fecha pronosticada del punto mínimo teórico sea superada y que el número de neutrófilos se haya normalizado. No se recomienda interrumpir prematuramente el tratamiento antes de esta fecha prevista.

Después de quimioterapia mieloablativa seguida de transplante de médula ósea

La dosis inicial recomendada es de 1 MUI (10 µg)/kg/día en infusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas, o en infusión subcutánea continua de 1 MUI (10 µg)/kg/día durante 24 horas. NEUTROPINE® debe ser diluido en 20 ml de solución glucosada al 5%.

La primera dosis de NEUTROPINE® debe administrarse no antes de haber transcurrido 24 horas desde la quimioterapia citotóxica, pero dentro de las 24 horas siguientes a la infusión de médula ósea.

Una vez superado el punto mínimo teórico en el recuento de neutrófilos, la dosis diaria de NEUTROPINE® debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de los neutrófilos de la siguiente manera:

Recuento de neutrófilos	Ajuste de la dosis de NEUTROPINE®
>1x10 ⁹ /litro durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MUI/kg/día
Si el recuento absoluto de neutrófilos sigue siendo mayor a 1x10 ⁹ /litro durante otros 3 días consecutivos.	Suspender el tratamiento con NEUTROPINE®

Durante este período si el recuento de neutrófilos vuelve a descender por debajo de 1x10⁹/litro, la dosis de NEUTROPINE® deberá ser aumentada según el esquema terapéutico descrito.

Movilización de células progenitoras en sangre periférica (PBPC) en los pacientes tratados con quimioterapia mielosupresora seguida de autotransplante de estas mismas células

La dosis recomendada de NEUTROPINE® para la movilización de PBPC en monoterapia es de 1 MUI (10 µg)/kg/día en infusión subcutánea continua de 24 horas o en una inyección subcutánea diaria durante 5 a 7 días consecutivos. Para su administración en infusión, NEUTROPINE® debe diluirse en 20 ml de solución glucosada al 5%. A menudo son suficientes una o dos leucaféresis en los días 5 y 6. En otras

ORIGINAL

circunstancias pueden ser necesarias leucaféresis suplementarias. La dosis de NEUTROPINE® debe ser mantenida hasta la última leucaféresis.

Después de la quimioterapia mielosupresora, la dosis de NEUTROPINE® recomendada es de 0,5 MUI (5 µg)/kg/día en inyecciones subcutáneas diarias. La primera inyección debe ser efectuada al día siguiente de la finalización de la quimioterapia. La administración diaria de NEUTROPINE® debe proseguirse hasta que se haya superado el momento previsto de máxima neutropenia y el recuento de neutrófilos haya alcanzado valores normales. La leucaféresis debe realizarse durante el período en que el recuento de neutrófilos está comprendido entre 0,5x10⁹/litro y 5,0x10⁹/litro. Para los pacientes que no han recibido quimioterapia intensiva, suele ser suficiente con una leucaféresis. En los demás casos, se recomienda realizar leucaféresis adicionales.

Movilización de PBPC en los donantes sanos en vista de un trasplante alogénico de células progenitoras

La dosis recomendada de NEUTROPINE® para la movilización de PBPC en los donantes sanos es de 1 MUI (10µg)/kg/día por vía subcutánea durante 4 a 5 días. Las leucaféresis deben comenzar el día 5 hasta el día 6 si es necesario, con el fin de recolectar una cantidad de 4x10⁶ células CD34⁺/kg de peso corporal del receptor.

Neutropenia crónica severa

Neutropenia congénita: La dosis inicial recomendada es de 1,2 MUI/Kg/día (12 µg/Kg/día), administrada en dosis única o en dosis fraccionadas.

Neutropenia idiopática o cíclica: La dosis inicial recomendada es de 0,5 MUI/Kg/día (5 µg/Kg/día), administrada en dosis única o en dosis fraccionadas.

Ajustes de la dosis: NEUTROPINE® debe ser administrado todos los días mediante inyección subcutánea para aumentar y mantener el recuento de neutrófilos por encima de 1,5 x 10⁹/litro. Una vez conseguida la respuesta, se establecerá la dosis mínima eficaz para mantener este nivel. Para mantener un recuento de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria a largo plazo. Al cabo de una o dos semanas de tratamiento, la dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad, dependiendo de la respuesta del paciente. Posteriormente, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de una o dos semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre 1,5 x 10⁹/litro y 10 x 10⁹/litro. En los pacientes con infecciones severas puede encararse un protocolo de aumento de dosis más rápido. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Filgrastim por encima de 2,4 MUI/Kg/día (24 µg/Kg/día).

Pacientes infectados con VIH

Corrección de la neutropenia: La dosis inicial recomendada de NEUTROPINE® es de 0,1 MUI (1 µg)/Kg/día administrada diariamente por vía subcutánea puede ser aumentada en forma escalonada hasta 0,4 MUI (4 µg)/kg/día hasta obtener y mantener una cifra normal y estable de neutrófilos (mayor de 2x10⁹/litro).

Mantenimiento de un recuento normal de neutrófilos: Una vez obtenida la corrección de la neutropenia, debe establecerse la dosis mínima efectiva para mantener el recuento de neutrófilos.

Ajuste de dosis: Se recomienda ajustar la dosis inicial administrando día por medio una inyección subcutánea de 30 MUI (300 µg)/día. Según la respuesta del paciente, se adecuará la posología con el fin de conservar el recuento promedio de neutrófilos en un valor superior a 2 x 10⁹/litro. Puede requerirse una administración prolongada para mantener la tasa de neutrófilos mayor de 2 x 10⁹/litro.

Consideraciones especiales

Farm. Mónica Bustos
IF-2019-60701920-APN-DGA#ANMAT
Directora de Farmacia
Gemabiotech S.A.U.

ORIGINAL

La terapia con NEUTROPINE® sólo debe ser indicada en colaboración con un Centro Oncológico especializado en hematología y en el tratamiento con G-CSF. Los procedimientos de movilización y leucaféresis deben ser practicados en colaboración con un Centro oncológico-hematológico con aceptable experiencia en este campo y donde se pueda llevar a cabo un monitoreo correcto de las células progenitoras hematopoyéticas.

Dado que no se ha realizado ningún estudio específico, no se pueden efectuar recomendaciones posológicas especiales para pacientes ancianos.

Las dosis recomendadas para los niños son idénticas a las de los adultos después de quimioterapia citotóxica mielosupresora.

Instrucciones de dilución

En caso necesario, NEUTROPINE® puede diluirse en solución glucosada al 5%. Una vez diluido, puede absorberse al vidrio y materiales plásticos; ahora bien, cuando la dilución se realiza correctamente, NEUTROPINE® es compatible con el vidrio y diversos plásticos, como el PVC, la poliolefina y el polipropileno.

Si se diluye NEUTROPINE® en concentraciones inferiores a 1,5 MUI (15 µg)/ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH, F. Eur.) hasta una concentración final de 2 mg/ml.

Ejemplo: Si el volumen de inyección final es de 20 ml y la dosis total de NEUTROPINE® inferior a 30 MUI (300 µg) deben administrarse 0,2 ml de una solución de albúmina humana al 20%.

No se recomienda en ningún caso su dilución hasta concentraciones inferiores a 0,2 MUI (2 µg)/ml.

NEUTROPINE® no contiene conservantes. Dado el riesgo de posible contaminación microbiana, las jeringas prellenadas de NEUTROPINE® son de un solo uso. Toda solución no utilizada debe ser desechada después de la extracción de la dosis.

NEUTROPINE® no debe ser diluido en solución salina en ninguna ocasión ya que el producto puede precipitar.

CONTRAINDICACIONES

NEUTROPINE® no debe administrarse en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Filgrastim o a cualquiera de sus excipientes.

NEUTROPINE® no debe administrarse para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica por encima de los límites establecidos.

NEUTROPINE® está también contraindicado en los pacientes con neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann) con anomalías citogenéticas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Crecimiento neoplásico

Filgrastim puede estimular el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares in vitro en algunas células no mieloides.

NEUTROPINE® no está indicado en el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica. Es preciso diferenciar con exactitud una transformación blástica de leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda (LMA).

Es conveniente efectuar un control de la densidad ósea en los pacientes con osteoporosis y cuyo tratamiento tenga una duración prevista superior a 6 meses.

Farm. Mónica Bustos
IF-2019-60701920-APN-DGA#ANMAT
Directora
Gemabiotech S.A.U.

ORIGINAL

Estudios realizados con Filgrastim en pacientes con insuficiencia renal o hepática severas demuestran que los perfiles farmacocinético y farmacodinámico son similares a los observados en los sujetos normales, por lo que el ajuste de dosis no es necesario en estas condiciones.

La aparición de signos pulmonares, tales como tos, fiebre y disnea asociados con signos radiológicos de infiltración pulmonar con deterioro de la función pulmonar pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo. En este caso NEUTROPINE® debe ser suspendido y se iniciará de inmediato un tratamiento adecuado.

Pacientes tratados con quimioterapia citotóxica

Leucocitosis: Se han observado recuentos leucocitarios de 100×10^9 /litro o superiores en menos del 5% de los pacientes tratados con Filgrastim en dosis superiores a 0,3 MUI/Kg/día (3 µg/Kg/día). No se ha notificado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con Filgrastim. Si el recuento leucocitario supera un nivel de 50×10^9 /litro (mínimo teórico) se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Filgrastim. Sin embargo, durante el período de administración de Filgrastim para la movilización de PBPC, debe suspenderse o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos supera 70×10^9 /litro.

Riesgos asociados con la quimioterapia intensiva: Se debe tener especial cautela con los pacientes tratados con quimioterapia de altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad, incluidos efectos cardíacos, pulmonares, neurológicos y dermatológicos (consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de los distintos agentes quimioterápicos utilizados).

El tratamiento con Filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia y la anemia secundarias a la quimioterapia citotóxica. Debido a la posibilidad de recibir dosis más altas de quimioterapia (p. ej., dosis completas de acuerdo con el protocolo prescrito), el paciente puede estar expuesto a un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por ello, es recomendable realizar controles periódicos del recuento plaquetario y del valor hematocrito. Deberán tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, con capacidad conocida para producir trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de PBPC movilizadas por Filgrastim reduce la intensidad y la duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mielosupresora o mieloablativa.

Otras precauciones especiales: No se han estudiado los efectos de Filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos y ejerce su efecto mediante el aumento del recuento de neutrófilos. Por ello, en los pacientes con disminución de las células precursoras, la respuesta de los neutrófilos puede estar disminuida (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia extensivas o aquellos con infiltración tumoral de la médula ósea).

Síndrome de Fuga Capilar/Síndrome de Leak Capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema

ORIGINAL

y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Aortitis

Se ha notificado aortitis en pacientes sanos y en pacientes con cáncer tras la administración de G-CSF, incluyendo filgrastim. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados (p.ej., proteína C reactiva y recuento de leucocitos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante TC y en general remitió luego de la discontinuación de G-CSF.

No se han determinado los efectos de Filgrastim en la enfermedad del injerto contra el huésped.

Existen casos conocidos de intolerancia hereditaria a la fructosa. NEUTROPINE® contiene sorbitol como excipiente en concentración de 50 mg/ml. Es improbable que la cantidad de sorbitol administrado durante un tratamiento con NEUTROPINE® solo pueda ser tóxica en aquellos individuos con intolerancia hereditaria a la fructosa. No obstante, se recomienda actuar con precaución en estos casos.

Precauciones especiales para los pacientes sometidos a movilización de PBPC

Exposición previa a agentes citotóxicos: Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy extensiva, seguida de la administración de Filgrastim para la movilización de las PBPC, pueden no manifestar una movilización suficiente de las mencionadas células sanguíneas como para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ /células CD34⁺/Kg) o una aceleración de la recuperación plaquetaria del mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran una especial toxicidad sobre el reservorio progenitor hematopoyético y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes como el melfalano, la carmustina (BCNU) y el carboplatino, cuando se administran durante períodos prolongados previos al intento de movilización de las células progenitoras, pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalano, carboplatino o BCNU junto con Filgrastim ha mostrado ser eficaz en la movilización de las células progenitoras. Cuando se contemple la posibilidad de realizar un trasplante de PBPC, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del período de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, debe prestarse especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según los criterios citados anteriormente, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran apoyo de células progenitoras.

Estimación del rendimiento: Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34⁺ varían en función de la metodología utilizada en

Farm. Mónica Bugnos
IF-2019-60701920-APN-DGA#ANMAT
Directora de...
Gemabiotech S.A.U.

ORIGINAL

cada caso y, por lo tanto, deben interpretarse con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34⁺ transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua. La recomendación de un rendimiento mínimo $\geq 2,0 \times 10^6$ /células CD34⁺/Kg se basa en las experiencias publicadas que tuvieron como resultado una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores a este mínimo parecen correlacionarse con una recuperación más rápida y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales para los donantes sanos en vista de una movilización de PBPC

La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células progenitoras.

La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células progenitoras, prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones.

No se han realizado evaluaciones de la seguridad y la eficacia de Filgrastim en donantes sanos menores de 16 años de edad ni en los mayores de 60 años.

No se aconseja la administración de NEUTROPINE® en la mujer durante el embarazo y la lactancia.

Después de la administración de Filgrastim y de los procedimientos de leucaféresis, se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9$ /litro) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se notificaron dos casos con plaquetas $< 50 \times 10^9$ /litro que se atribuyeron al procedimiento de leucaféresis. En caso de ser necesaria más de una leucaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucaféresis tengan plaquetas $< 100 \times 10^9$ /litro; ésta no debe realizarse si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9$ /litro.

No deben realizarse leucaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con alteraciones conocidas de la hemostasia.

Debe suspenderse la administración de Filgrastim o reducirse su posología si el recuento de leucocitos alcanza niveles $> 70 \times 10^9$ /litro.

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de las PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

La seguridad a largo plazo de los donantes continúa en evaluación. Aún así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mieloide maligno. Se recomienda que cada donación sea registrada y controlada en forma sistemática por los centros de leucaféresis con el fin de asegurar el seguimiento de la tolerancia a largo plazo.

Se han notificado casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos, de esplenomegalia y casos muy raros de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes después de la administración de G-CSF. Por lo tanto, debe realizarse una vigilancia estrecha del tamaño del bazo (p.ej., mediante exploración clínica o ecografía). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o

[Handwritten signature]
Directora Ejecutiva
Gemabiotec S.A.U.

ORIGINAL

pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Precauciones especiales en los receptores de PBPC alogénicas obtenidas después de la movilización con Filgrastim

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico de PBPC y el receptor pueden estar asociadas a un mayor riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) que el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con neutropenia crónica severa (NCS)

Hemograma: El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente $< 100 \times 10^9$ /litro, debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Filgrastim de forma intermitente o de reducir su dosis.

Existen también otros cambios del hemograma, como anemia y aumento transitorio de los progenitores mieloides, que obligan a vigilar cuidadosamente los recuentos celulares.

Transformación en leucemia o en síndrome mielodisplásico: Conviene poner especial cuidado en el diagnóstico de neutropenia crónica grave para diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la aplasia medular, la mielodisplasia y la leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo.

Se ha observado una baja frecuencia (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o de leucemia en los pacientes con neutropenia congénita severa (síndrome de Kostmann) que recibieron tratamiento con Filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento con Filgrastim es incierta. Si los pacientes con síndrome de Kostmann desarrollan anomalías citogenéticas, se debe sopesar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio de continuar con el tratamiento con Filgrastim; éste se debe interrumpir si se desarrolla un SDM o una leucemia. No está claro en la actualidad si el tratamiento a largo plazo de los pacientes con neutropenia congénita los predispone a sufrir anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuarles exámenes morfológicos y citogenéticos de la médula ósea en intervalos regulares (aproximadamente una vez al año).

Otras precauciones especiales: Se deben excluir las causas de neutropenia transitoria, como las infecciones víricas.

Riesgo de esplenomegalia y ruptura esplénica. El aumento del tamaño del bazo es una consecuencia directa del tratamiento con Filgrastim. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presenta al comienzo del tratamiento con Filgrastim y tiende a estabilizarse. La reducción de la dosis permitió una disminución o una detención de la evolución de la esplenomegalia y sólo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía. Debe evaluarse de forma periódica el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico, basta con realizar una palpación abdominal.

IF-2019-60701920-APN-DGA#ANMAT
Fco. Mónica Bustos
Directora de Asesoría Técnica
Gemabiotec S.A.U.

ORIGINAL

Se observó hematuria/proteinuria en algunos pacientes, por lo que es necesario efectuar análisis periódicos para vigilar esta complicación.

La seguridad y la eficacia de Filgrastim no están establecidas en los recién nacidos ni en los pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en los pacientes infectados por el VIH

Hemograma: El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe monitorizarse cuidadosamente, en especial durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. Algunos pacientes responden muy rápidamente a la dosis inicial de Filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2 o 3 primeros días de tratamiento con Filgrastim. A partir de entonces, se recomienda medir el RAN al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y, posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MUI/día (300 µg/día) de Filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo, por lo que se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de cualquier dosis prevista de Filgrastim.

Riesgos vinculados con el incremento de las dosis de medicamentos mielosupresores: El tratamiento con Filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia ni la anemia causadas por los tratamientos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con Filgrastim, el paciente puede presentar un riesgo mayor de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar los recuentos sanguíneos de forma periódica.

Mielodepresión debida a infecciones oportunistas y a infecciones malignas: La neutropenia puede deberse a la infiltración de la médula ósea por infecciones oportunistas, como el complejo Mycobacterium avium, o a enfermedades malignas como los linfomas. En los pacientes con enfermedades malignas o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichos trastornos, además de la administración de Filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. No están bien establecidos los efectos del Filgrastim sobre la neutropenia causada por infecciones o tumores con infiltración de la médula ósea.

Precauciones especiales para los pacientes con anemia falciforme

Se ha comunicado en la literatura que un número elevado de leucocitos constituye un factor pronóstico desfavorable en los pacientes con anemia falciforme. Por consiguiente, NEUTROPINE® debe ser administrado con precaución en los pacientes con anemia falciforme y esta situación exige un control estricto de los parámetros clínicos y biológicos. Es preciso prestar atención a la posible asociación entre la administración de Filgrastim y la aparición de una esplenomegalia o de un accidente venooclusivo.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han establecido definitivamente la seguridad y la eficacia del Filgrastim cuando éste se administra el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el empleo de Filgrastim desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides en fase de replicación rápida a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Las evidencias preliminares

(Handwritten signature)
Pharm. Mercedes Durán
Directora
Gemabiotech S.A.U.

ORIGINAL

provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con Filgrastim y 5-fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se han investigado en ensayos clínicos las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto del Filgrastim. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencias de que la misma produzca efectos adversos.

NEUTROPINE® no debe ser diluido en solución salina ya que el producto puede precipitar.

Embarazo y Lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de Filgrastim en mujeres embarazadas. En la literatura médica hay publicaciones en las que se demuestra que Filgrastim atraviesa la barrera placentaria en las mujeres embarazadas. En los ensayos realizados en ratas y conejos, no se encontraron evidencias de que Filgrastim sea teratogénico. Se ha observado una mayor incidencia de pérdidas embrionarias en los conejos, pero ningún tipo de malformación.

Por lo tanto, en el embarazo es preciso valorar el posible riesgo que implica para el feto el empleo del Filgrastim frente a los beneficios terapéuticos esperados.

Se desconoce si el Filgrastim se excreta en leche materna, por lo que no se recomienda su uso durante el período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Incompatibilidades

NEUTROPINE® no debe diluirse en soluciones salinas.

REACCIONES ADVERSAS

El efecto adverso registrado en los ensayos clínicos con mayor frecuencia atribuible a Filgrastim administrado en las dosis recomendadas fue el dolor osteomuscular que suele ser leve a moderado o severo. Por lo general, estos dolores osteomusculares se controlan con la administración de analgésicos. Menos frecuentes son las alteraciones urinarias, especialmente disuria leve o moderada.

Durante la administración de Filgrastim en las dosis recomendadas se registraron modificaciones biológicas leves o moderadas, dosis-dependientes y reversibles con la suspensión del tratamiento que incluyeron elevación de las cifras de LDH, de las fosfatasas alcalinas y de las γ -GT.

En forma esporádica se han registrado también alteraciones vasculares (por ej. Enfermedad venooclusiva y modificaciones del volumen hídrico) en pacientes sometidos a autotransplante de médula ósea después de dosis altas de quimioterapia. No se ha podido establecer una relación de causalidad entre la aparición de estas alteraciones y Filgrastim.

En pacientes tratados con Filgrastim se han informado casos muy raros de vasculitis cutánea.

ORIGINAL

Raramente se ha comunicado la aparición del síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). No obstante, un porcentaje significativo de los pacientes sufrían leucemia, patología conocida por su asociación con este síndrome.

Se han registrado algunos casos de accesos de poliartritis reumatoidea, asociados a veces con insuficiencia respiratoria o con un síndrome de distrés respiratorio agudo que puede ser fatal.

En casos aislados se han descrito síntomas semejantes a las reacciones alérgicas. Aproximadamente la mitad de ellos fueron simultáneos a la dosis inicial; no obstante, eran más frecuentes después de la administración por vía i.v. En determinados casos, la readministración del producto condujo a la reaparición de los síntomas.

Movilización de PBPC en los donantes sanos

Las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas fueron dolores óseos transitorios leves a moderados. Hiperleucocitosis (leucocitos mayor de 50×10^9 /litro) fue observada en el 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (recuento plaquetario menor de 100×10^9 /litro) en 35% de los donantes consecutivos a la administración de Filgrastim y a las leucaféresis.

Una elevación transitoria menor de las fosfatasas alcalinas, LDH, SGOT y el ácido úrico se ha descrito en los donantes sanos que reciben Filgrastim, sin consecuencia clínica. Muy raramente se han informado casos de exacerbación de la poliartritis reumatoidea y síntomas de reacciones de tipo alérgico.

Cefaleas, que pueden ser atribuidas a Filgrastim, fueron comunicadas durante los estudios realizados en donantes de PBPC.

Casos aislados de esplenomegalia y ruptura esplénica se han registrado en los donantes sanos que reciben G-CSFs.

Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS)

La frecuencia de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con Filgrastim en los pacientes con NCS tiende a disminuir con el tiempo.

Los efectos adversos clínicos más frecuentes atribuibles a Filgrastim son el dolor óseo y el dolor osteomuscular generalizado.

Otras reacciones descritas son la esplenomegalia, que puede ser progresiva en un reducido número de casos y la trombocitopenia.

Se ha observado cefalea y diarrea al comienzo del tratamiento con Filgrastim, con una incidencia generalmente inferior al 10%. Con una incidencia similar y sólo después de la administración prolongada, se ha registrado anemia y epistaxis.

Asimismo, se han descrito aumentos transitorios de tipo asintomático de los niveles séricos de ácido úrico, LDH y fosfatasa alcalina. También se han observado descensos pasajeros y moderados de la glucemia prospancial.

Otras reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento de Filgrastim y presentes en menos de 2% de los pacientes con NCS son las siguientes: reacción en

ORIGINAL

el lugar de la inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgias, alopecia, osteoporosis y exantema.

Se han descrito casos de vasculitis cutánea después del empleo prolongado de Filgrastim en el 2% de los pacientes con NCS, así como algunos casos aislados de proteinuria y hematuria.

Pacientes infectados con VIH

Durante los ensayos clínicos los únicos efectos adversos potencialmente imputables a la administración de Filgrastim fueron dolores osteoarticulares, con predominio de los dolores óseos leves a moderados y de las mialgias. La incidencia de estos efectos fue similar a la de los pacientes con cáncer.

En menos de 3% de los pacientes se atribuyó a Filgrastim la aparición de esplenomegalia. En todos los casos comunicados ésta era leve o moderada al examen clínico y de evolución favorable. Ningún paciente presentó hiperesplenomegalia o tuvo que ser sometido a una esplenectomía.

Se observa frecuentemente esplenomegalia en los pacientes infectados por VIH, por lo tanto, la relación con el tratamiento con Filgrastim no está claramente establecida.

SOBREDOSIS

Se desconocen los efectos de una intoxicación por NEUTROPINE®. La interrupción del tratamiento se acompaña habitualmente de una disminución del 50% del número de neutrófilos circulantes en 1 a 2 días y de una normalización al cabo de 1 a 7 días.

Ante una eventual sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología

En Argentina:

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

**Centro Nacional de Intoxicaciones - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/
4658-7777/ 0800-333-0160**

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4943-1455

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Factores estimulantes de colonias granulocíticas

Código ATC: L03AA02

El G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y la liberación de neutrófilos funcionales de la médula ósea. NEUTROPINE® contiene r-metHuG-CSF (Filgrastim), que aumenta considerablemente el recuento de neutrófilos en sangre periférica en un plazo de 24 horas, con un incremento de escasa magnitud en las cifras de monocitos. En algunos pacientes con neutropenia crónica severa (NCS), Filgrastim también puede inducir un leve aumento de los eosinófilos y basófilos circulantes con respecto de los valores iniciales; algunos de estos pacientes pueden presentar eosinofilia o basofilia ya antes del tratamiento. El incremento del recuento de neutrófilos depende de la dosis cuando se aplica conforme a la posología recomendada. Los neutrófilos producidos en respuesta al Filgrastim muestran una función normal o superior a la habitual, de acuerdo con las pruebas de función quimiotáctica y

ORIGINAL

fagocitaria. Después de interrumpir el tratamiento con Filgrastim, el recuento de neutrófilos circulantes se reduce un 50% al cabo de 1 a 2 días y se normaliza en un plazo de 1 a 7 días.

El empleo de Filgrastim en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica reduce de forma significativa la incidencia, la gravedad y la duración de la neutropenia y de la neutropenia febril. El tratamiento con Filgrastim reduce significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de antibióticos y las hospitalizaciones después del tratamiento de inducción con quimioterapia para la leucemia mieloide aguda o la terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea. La incidencia de fiebre e infecciones documentadas no se redujo en ninguna de las dos situaciones citadas. La duración de la fiebre en los pacientes sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea tampoco disminuyó.

La administración de Filgrastim, solo o tras la quimioterapia, moviliza las células progenitoras hematopoyéticas hacia la sangre periférica. Estas PBPC autólogas se pueden recolectar y transfundir después de altas dosis de terapia citotóxica, bien junto con trasplante de médula ósea o en lugar de éste. La transfusión de las PBPC acelera la recuperación hematopoyética, con lo que reduce el período de riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusiones plaquetarias.

Utilización del Filgrastim para la movilización de PBPC en donantes sanos antes del trasplante alogénico de PBPC: En donantes sanos, la administración por vía subcutánea de 1 MUI/Kg/día (10 µg/Kg/día) durante 5 a 6 días consecutivos permite obtener $\geq 4 \times 10^6$ células CD34⁺ por kilogramo de peso del receptor en la mayoría de los donantes después de dos leucaféresis.

El uso de Filgrastim en pacientes, tanto niños como adultos, con NCS (neutropenia congénita severa, cíclica e idiopática) induce un aumento mantenido del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en sangre periférica y una reducción del número de infecciones y procesos relacionados.

La administración de Filgrastim a pacientes con infección por VIH mantiene el recuento de neutrófilos en los niveles normales, lo que permite la administración programada del tratamiento antiviral y/u otras terapias mielosupresoras. No hay evidencia de que los pacientes con infección por VIH tratados con Filgrastim presenten un aumento de la replicación del VIH.

Como para otros factores de crecimiento hematopoyéticos, el G-CSF ha mostrado *in Vitro* propiedades estimulantes de las células endoteliales humanas.

Propiedades farmacocinéticas

Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica de Filgrastim, tanto si se administra por vía intravenosa como subcutánea. Las concentraciones séricas se mantienen por encima de 10 ng/ml durante 8 a 16 horas después de la administración subcutánea de las dosis recomendadas. El volumen de distribución en la sangre es de aproximadamente 150 ml/kg.

El clearance del Filgrastim sigue una farmacocinética de primer orden, después de la administración tanto por vía subcutánea como intravenosa. La vida media sérica de eliminación del Filgrastim es de unas 3,5 horas, con un clearance aproximado de 0,6 ml/min/kg.

IF-2019-60701920-APN-DGA#ANMAT
Farm. Mónica Bustos
Directora Técnica y Calidad
Gemabiotech S.A.U.

ORIGINAL

Después de la infusión continua de Filgrastim durante períodos de hasta 28 días en pacientes previamente sometidos a autotransplante de médula ósea, no se observaron datos de acumulación farmacológica y las vidas medias de eliminación se mantuvieron en niveles similares.

DATOS FARMACEUTICOS**Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento sólo puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C) en el embalaje original. Si temporalmente no se dispone de refrigeración, NEUTROPINE® puede dejarse a temperatura ambiente (que no supere los 25°C) durante un único periodo de hasta 24 horas y utilizarse inmediatamente.

Todo el NEUTROPINE® que haya permanecido a temperatura ambiente durante más de 24 horas debe desecharse.

Estabilidad y conservación

NEUTROPINE® solución inyectable en jeringas prellenadas debe conservarse refrigerado, entre 2°C y 8°C. No congelar. No agitar.

Presentación

Jeringa de vidrio tipo I, de 1,5 ml de capacidad que contiene 1 ml de solución. NEUTROPINE® se presenta en un envase **por 1, 3, 5, 10, 15, 25, 50 ó 100 jeringas prellenadas.**

Las jeringas prellenadas son de un solo uso.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Utilícese sólo por indicación y bajo la supervisión médica.

No repita el medicamento sin indicación médica.

No utilice este medicamento si observa signos de deterioro.

No utilice éste, ni cualquier otro medicamento en fecha posterior a la de su vencimiento.

Especialidad Medicinal Autorizada Por El Ministerio De Salud De La Nación y Desarrollo Social de la Nacion.

Certificado N°: 56.140**GEMABIOTECH S.A.U**

Dirección: Fray Justo Sarmiento 2350, Olivos, CP: B1636AKJ, Bs. As, Argentina.

Director Técnico: Mónica Bustos, Farmacéutica

Elaboración: Estados Unidos 5105, Malvinas Argentinas, CP B1667JHM, Bs. As, Argentina.

**Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomienda a otras personas.**

Farm. Mónica Bustos
IF-2019-60701920-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica - Gerencia
Gemabiotech S.A.U.

ORIGINAL

REPORTE ANTE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a **ANMAT responde 0800-333-1234**

Asimismo, ante la sospecha de eventos adversos puede reportarlos a GEMABIOTECH S.A., llamando en forma gratuita al **0-800-888-0009**

o enviando un mail a la unidad de Farmacovigilancia:
farmacovigilancia@gemabiotech.com.

Última revisión:

Farm. Mónica Bustos
IF-2019-60701920-APN-DGA#ANMAT
Directora de Farmacovigilancia
Gemabiotech S.A.U.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-59880591 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.15 08:18:48 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.15 08:18:50 -03'00'