



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

DISPOSICIÓN N° 9290

BUENOS AIRES, 05 NOV. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007171-15-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada REVIXIL 20 / PLERIXAFOR, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, PLERIXAFOR 20 mg; aprobada por Certificado N° 56.924.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

MAN / CV
Rp
+.



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 9290

Que a fojas 272 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada REVIXIL 20 / PLERIXAFOR, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, PLERIXAFOR 20 mg, aprobada por Certificado N° 56.924 y Disposición N° 6750/12, propiedad de la firma GADOR S.A., cuyos textos constan de fojas 203 a 271.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6750/12 los prospectos autorizados por las fojas 203 a 217, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

*MMA
Rf.
7.* / *LV*



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 9290

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.924 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 a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007171-15-7

DISPOSICIÓN N° 9290

Jfs

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.

lp.
MOR



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **9290** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.924 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: REVIXIL 20 / PLERIXAFOR, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, PLERIXAFOR 20 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6750/12.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001762-12-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 6750/12.	Prospectos de fs. 203 a 271, corresponde desglosar de fs. 203 a 217.

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

RP / LV
MMA



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

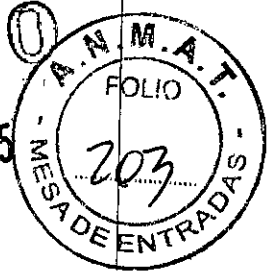
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GADOR S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.924 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **05 NOV. 2015**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-007171-15-7

DISPOSICIÓN N° **9290**

Jfs

DR. LEONARDO MERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.



05 NOV. 2015

**REVIXIL® 20
PLERIXAFOR 20 mg/ml
Solución Inyectable**

Contenido: 1 frasco ampolla conteniendo 1,2 ml de solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada mililitro de solución inyectable contiene:

- Plerixafor.....20 mg
- Excipientes:
- Cloruro de sodio4,917 mg
- Ácido clorhídrico concentrado0,013 ml
- Agua para inyección c.s.p.1 ml

ACCION TERAPEUTICA

Movilizador de células madre hematopoyéticas; otros inmunoestimulantes.

Código ATC: L03AX16

INDICACIONES

REVIXIL® 20 (plerixafor) está indicado en combinación con el factor estimulante de granulocitos (G-CSF), en pacientes adultos con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple, para movilizar las células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recolección y posterior trasplante autólogo.

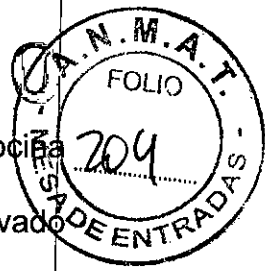
ACCION FARMACOLOGICA

| 1

Gustavo H. Ostuni
GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 8957

1002



El mecanismo de acción de plerixafor es la inhibición del receptor de quimiocina CXCR4, bloqueando de esta forma la unión del ligando análogo, el factor-1α derivado de las células estromales (SDF-1α). Este receptor y su ligando cumplen una importante función en la circulación y alojamiento de las células madre hematopoyéticas en el compartimiento medular. El CXCR4 puede ayudar a fijar las células madre a la matriz medular, ya sea a través del ligando SDF-1α o mediante la inducción de otras moléculas de adhesión. Plerixafor produce leucocitosis y aumento de las células madre hematopoyéticas circulantes. Las células CD34+ movilizadas pueden injertarse con capacidad para repoblar hasta un año posterior al inicio de tratamiento con plerixafor.


El pico de movilización de células CD34+, que se ha demostrado en estudios de farmacodinamia con plerixafor, ocurre entre las 6 y 9 horas luego de su administración. Este pico se observa entre las 10 y 14 hs en la administración conjunta de plerixafor con G-CSF.

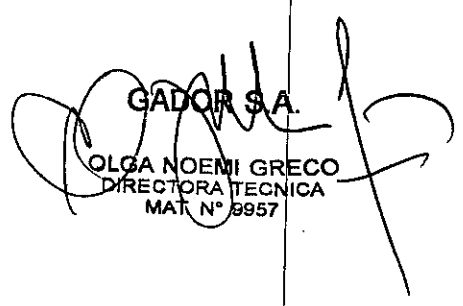
FARMACOCINETICA

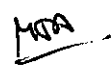
Plerixafor presenta una cinética lineal para dosis entre el rango de 0,04 mg/kg y 0,24 mg/kg. Las evaluaciones en sujetos sanos que recibieron plerixafor y en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple a los que se les administró plerixafor en combinación con G-CSF, presentaron parámetros farmacocinéticos similares. La posología ajustada por mg/kg produce un aumento en el área bajo la curva vs. tiempo (AUC_{0-24 hs}) a medida que aumenta el peso corporal.

Luego de la administración de una dosis subcutánea, las concentraciones

| 2


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT N° 8957





plasmáticas máximas se consiguen a los 30-60 minutos. Su distribución aparente es mayoritaria en el espacio extravascular, aunque no exclusiva. Se liga a las proteínas plasmáticas hasta en un 58%. Ensayos *in vitro* demuestran que el plerixafor no es metabolizado y no inhibe las enzimas del citocromo P450, por lo tanto es improbable que plerixafor presente interacciones farmacológicas dependientes de este citocromo. Se elimina por vía urinaria. Se excreta como droga original en un 70%, en sujetos sanos con función renal normal, durante las primeras 24 horas.

La depuración de plerixafor se encuentra reducida en la insuficiencia renal y se correlaciona positivamente con el clearance de creatinina (CL_{CR}). En pacientes con insuficiencia renal moderada (CL_{CR} 31-50 mL/min) a severa (CL_{CR} <31 mL/min) se ha notado un incremento sustancial en la (AUC_{0-24 hs}), comparada a pacientes con CL_{CR} >50 mL/min. Esto avala la disminución de un tercio de la dosis, en los pacientes que presentan insuficiencia renal moderada a severa. La insuficiencia renal no incide en la C_{máx}.


No se ha evaluado el efecto de la coadministración de plerixafor con las drogas eliminadas a través del riñón o que afectan la función de éste.


No se han observado diferencias raciales, de género y edad en los parámetros farmacocinéticos.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Cada frasco ampolla de REVIXIL® 20 deberá ser inspeccionado visualmente y no deberá utilizarse en caso de presentar material particulado o decolorado. Cada frasco ampolla está destinado para un uso único, debiendo desecharse el resto del fármaco

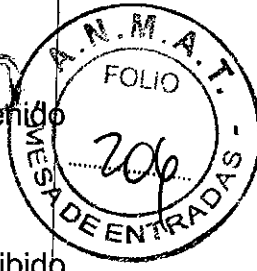
3


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

170A

029



no utilizado. Debe emplearse una técnica aséptica cuando se transfiera el contenido del frasco ampolla a una jeringa apropiada para la administración subcutánea.

El tratamiento con REVIXIL® 20 podrá iniciarse una vez que el paciente haya recibido una dosis diaria durante 4 días de G-CSF. REVIXIL® 20 se administra de 6 a 11 horas antes del inicio de cada aféresis, y por un período de hasta 4 días consecutivos. Plerixafor se emplea comúnmente durante 2 a 4 días consecutivos, y se ha utilizado por hasta 7 días consecutivos en el contexto de estudios clínicos.

REVIXIL® 20 se administra por vía subcutánea. El cálculo del volumen a administrar de REVIXIL® 20 se basa en el peso corporal, debiendo emplearse el peso corporal actual del paciente. La dosis recomendada de REVIXIL® 20 es:

- Dosis fija de 20 mg o 0,24 mg/kg de peso corporal, en pacientes que pesan 83 kg o menos.
- 0,24 mg/kg de peso corporal, en pacientes que pesan más de 83 kg.

Cada frasco ampolla de REVIXIL® 20 contiene 1,2 mL de solución con 20 mg de plerixafor/mL, por lo tanto el volumen a administrar surge de la siguiente fórmula:


$$0,012 \times \text{peso corporal actual (en kg) del paciente} = \text{volumen a administrar (en mL)}$$

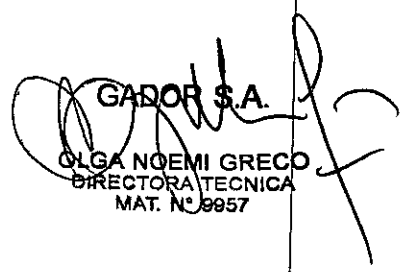
La dosis de plerixafor no debe superar los 40 mg/día, ya que el AUC_{0-24 hs} de la droga se incrementa con el aumento de peso corporal.

Para calcular la dosis de plerixafor se debe utilizar el peso del paciente medido en la semana previa a la primera administración del medicamento.

Medicamentos concomitantes

El G-CSF se administra en dosis matutinas de 10 microgramos/kg en los 4 días

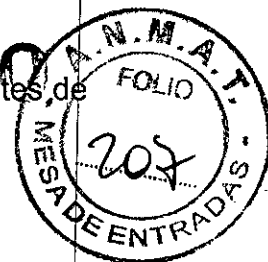

 GADOR S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


 GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957

MCA

previos al comienzo de la dosis vespertina de REVIXIL® 20 y cada mañana antes de la aféresis.

9290



Insuficiencia Renal

Se deberá reducir la dosis de REVIXIL® 20 en un tercio, de acuerdo a la categoría establecida en función del peso corporal, en los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa ($CL_{CR} \leq 50$ mL/min), como se muestra en la Tabla 1. La dosis no debe exceder los 27 mg/día si el $CL_{CR} \leq 50$ mL/min, ya que la posología ajustada en mg/kg resulta en una $AUC_{0-24\text{hs}}$ incrementada de plerixafor con el incremento del peso corporal.

Tabla 1. Dosis recomendada de REVIXIL® 20 en pacientes con insuficiencia renal


Depuración de creatinina estimada (ml/min)	Dosis	
	Peso corporal ≤ 83 kg	Peso corporal >83 kg y <160 kg
>50	20 mg o 0,24 mg/kg una vez al día	0,24 mg/kg una vez al día (no exceder los 40 mg/día)
≤ 50	13 mg o 0,16 mg/kg una vez al día	0,16 mg/kg una vez al día (no exceder los 27 mg/día)

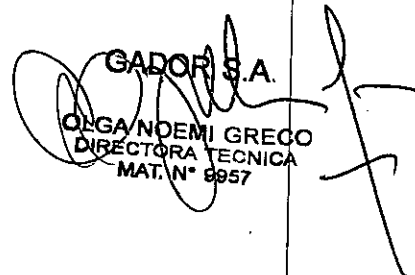
No hay información disponible para establecer una recomendación de dosis en pacientes en hemodiálisis.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a los componentes de REVIXIL® 20.

| 5


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

JGA



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad


Se ha notificado la aparición de reacciones alérgicas de leve a moderada intensidad dentro de los 30 minutos de la administración de plerixafor, en menos del 1% de los pacientes tratados en estudios clínicos. Plerixafor podría asociarse con reacciones sistémicas relacionadas a la inyección subcutánea, como urticaria, edema periorbitario, disnea o hipoxia; los síntomas han respondido al tratamiento (por ejemplo, antihistamínicos, corticoesteroides, hidratación u oxígeno suplementario). Se ha informado la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo aquellas de tipo anafiláctico con riesgo de muerte e hipotensión clínicamente significativa y shock, en pacientes que recibían plerixafor.


Se debe controlar a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de hipersensibilidad durante y luego de la administración de REVIXIL® 20, por al menos 30 minutos y hasta la estabilidad clínica, posteriormente a cada administración. REVIXIL® 20 solo debe ser administrado cuando se disponga en forma inmediata de personal y recursos terapéuticos para el tratamiento de reacciones anafilácticas u otras reacciones de hipersensibilidad.

Movilización de células tumorales en pacientes con leucemia.

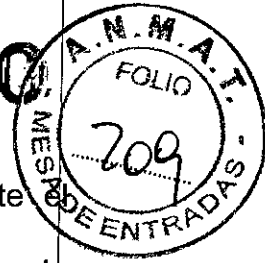
REVIXIL® 20 podría causar también la movilización de células leucémicas y contaminar de esta manera el producto de la aféresis. Por este motivo REVIXIL® 20 no ha sido concebido para movilizar y recolectar células madre hematopoyéticas en pacientes con leucemia.

| 6


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

7/15/14



Efectos Hematológicos.

Leucocitosis. Se deberá monitorear el recuento de glóbulos blancos durante el tratamiento con REVIXIL[®] 20, ya que el tratamiento conjunto con G-CSF incrementa los niveles de leucocitos circulantes y las poblaciones de células madre hematopoyéticas. Evaluar clínicamente, al administrar REVIXIL[®] 20, a los pacientes con un recuento de neutrófilos en sangre periférica superior a 50000 células/mcL.

Trombocitopenia. La trombocitopenia es una complicación conocida de la aféresis y se ha observado en pacientes que recibieron plerixafor. Se deberá controlar el recuento plaquetario en los pacientes bajo tratamiento con REVIXIL[®] 20 que posteriormente sean sometidos a la aféresis.

Posible movilización de células tumorales.


La administración conjunta de REVIXIL[®] 20 con G-CSF puede producir la liberación de células tumorales desde la médula ósea y la subsecuente recolección en el producto de la aféresis. No ha sido estudiado aún el efecto potencial de la reinfusión de estas células.

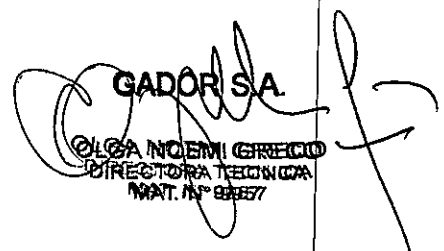
Esplenomegalia y posible ruptura esplénica.

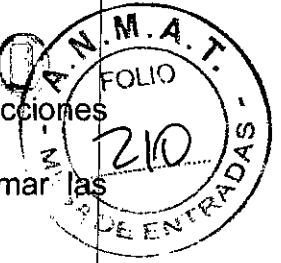
Se ha observado en ratas un aumento del peso del bazo junto a hematopoyesis extramedular, luego de la administración prolongada de plerixafor (hasta 4 semanas) con dosis 4 veces superiores a la recomendada en seres humanos. Este efecto del plerixafor no ha sido evaluado en estudios clínicos. Se deberá controlar la integridad del bazo en pacientes que reciben tratamiento conjunto con REVIXIL[®] 20 y G-CSF y que presenten dolor en hipocondrio izquierdo y/o escapular o en los hombros.

Reacciones vasovagales

| 7


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 99677



Luego de la administración subcutánea de plerixafor, pueden ocurrir reacciones vasovagales, hipotensión ortostática y/o síncope, por lo que se deben tomar las precauciones apropiadas.

Toxicidad embriofetal

Plerixafor puede causar daño fetal si es administrado a mujeres embarazadas. Plerixafor es teratogénico en animales. Se deberá recomendar a mujeres en edad reproductiva evitar el embarazo durante el tratamiento con REVIXIL® 20. Si REVIXIL® 20 se empleara durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada mientras utiliza REVIXIL® 20, se debe informar a la paciente de los riesgos potenciales para el feto.

Interacciones farmacológicas.

Plerixafor no es sustrato, inhibidor o inductor de las isoenzimas del citocromo P450 en estudios *in vitro*, por lo que es poco probable que ocurran interacciones farmacológicas *in vivo* dependientes de estas enzimas. Plerixafor no actuó como sustrato ni inhibidor de la glucoproteína-P en estudios *in vitro*.


Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinarias

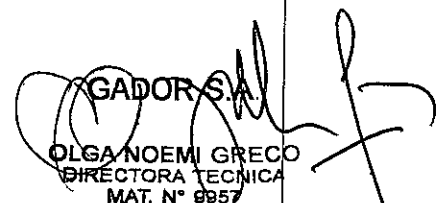
REVIXIL® 20 puede afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinarias. Algunos pacientes han experimentado mareos, fatiga o reacciones vasovagales; se recomienda precaución al conducir u operar maquinarias.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Compromiso de la fertilidad.

Plerixafor no ha sido estudiado en carcinogenicidad.

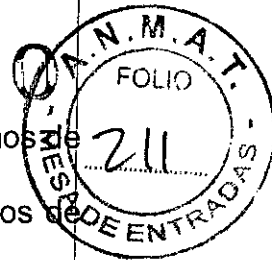
Plerixafor no presentó genotoxicidad en los estudios de Ames, de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, ni en la prueba *in vivo* de


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

micronúcleos de médula ósea en rata.

9 29



No se han realizado estudios toxicológicos reproductivos. No se observaron signos de toxicidad en los órganos reproductores masculinos o femeninos, en los estudios de toxicidad de dosis repetida de 28 días en ratas. No se conocen los efectos del plerixafor sobre la fertilidad masculina y femenina.


Embarazo.

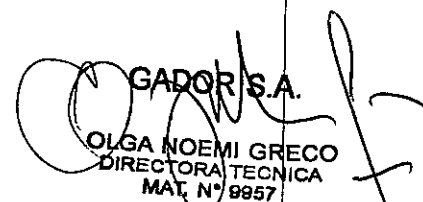
Embarazo Categoría D.

Plerixafor demostró toxicidad embrio-fetal en ratas, incluyendo muerte fetal, aumento en las pérdidas embrionarias post-implantación, disminución del peso fetal, anoftalmia, acortamiento digital, defectos en el septo interventricular cardíaco, aorta en anillo, hidrocefalia, dilatación de ventrículos olfatorios y retraso en el desarrollo esquelético. La toxicidad embriofetal ocurrió con una dosis aproximada 10 veces superior a la recomendada en seres humanos. No hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas utilizando plerixafor; en base al mecanismo farmacodinámico de acción, se sugiere que plerixafor puede causar malformaciones congénitas si se administra durante el embarazo.

Plerixafor puede ocasionar daño fetal cuando es administrado en mujeres embarazadas, por lo que a mujeres en edad reproductiva se les deberá recomendar evitar el embarazo durante el tratamiento con REVIXIL® 20, utilizando un método anticonceptivo efectivo. Durante el embarazo, REVIXIL® 20 debe utilizarse sólo en caso de que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto. Si REVIXIL® 20 se empleara durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada mientras utiliza REVIXIL® 20, se debe informar a la paciente de los

| 9

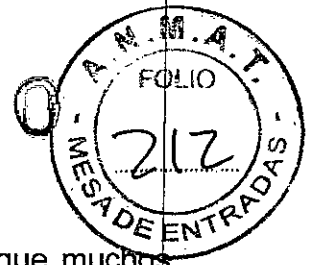

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8857

MOA

riesgos potenciales para el feto.

9 29 0



Lactancia.

No se conoce aún si plerixafor se excreta por la leche humana. Dado que muchos medicamentos pueden excretarse por esta vía y debido al potencial riesgo de reacciones adversas serias a REVIXIL® 20 en lactantes, el médico tratante deberá decidir si es conveniente discontinuar la lactancia o el fármaco, teniendo en consideración la importancia de este último para la madre.

Empleo en pediatría.

No se han establecido aún la seguridad y la eficacia de plerixafor en la población pediátrica.


Empleo en geriatría.

No se han observado diferencias en la seguridad y efectividad de la droga entre pacientes jóvenes y pacientes de 65 años o más. No es necesario modificar la dosis en adultos mayores con función renal normal, aunque se deberá proceder con cautela al seleccionar la dosis ya que en estos pacientes de edad avanzada puede observarse una disminución de la función renal. Se recomienda ajustar la dosis de REVIXIL® 20 cuando el CL_{CR} sea ≤ 50 mL/min.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la frecuencia y el sistema de clasificación de órganos. Las frecuencias se definen según el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$);

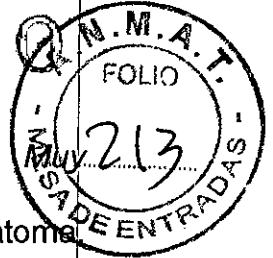
| 10


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

100A

929



frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

frecuentes: reacciones en el sitio de inyección (incluyendo eritema, hematoma, hemorragia, induración, inflamación, irritación, dolor, parestesia, prurito, erupción, hinchazón y urticaria), fatiga. *Frecuentes:* malestar.

Trastornos hematológicos. *Frecuentes:* hiperleucocitosis. *Frecuencia no determinada:* plaquetopenia.

Trastornos gastrointestinales. *Muy frecuentes:* náuseas, vómitos, diarrea. *Frecuentes:* flatulencia, dolor abdominal, molestias estomacales, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia, hipoestesia oral, sequedad en la boca.

Trastornos del sistema nervioso. *Muy frecuentes:* cefaleas, mareos.

Trastornos psiquiátricos. *Frecuentes:* insomnio. *Poco frecuentes:* sueños anormales, pesadillas.


Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. *Frecuentes:* eritema, hiperhidrosis.

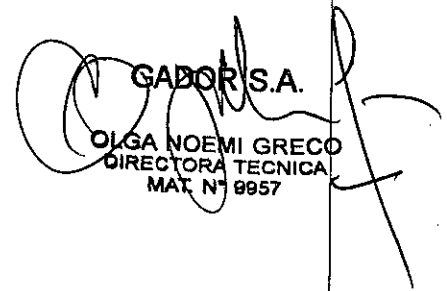
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. *Muy frecuentes:* artralgias. *Frecuentes:* dolor musculoesquelético.

Trastornos del sistema inmunológico. *Poco frecuentes:* reacciones alérgicas (incluyendo urticaria, inflamación periorbital, disnea o hipoxia) –efectos generalmente leves o moderados, apareciendo aproximadamente en los 30 minutos siguientes a la administración de plerixafor-, reacciones anafilácticas (incluyendo shock anafiláctico).

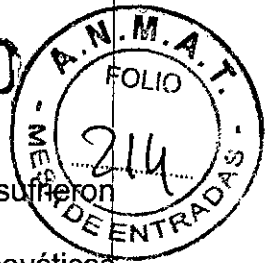
Descripción de reacciones adversas seleccionadas

| 11


GABOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
13.653.713


GABOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

107



Infarto de miocardio


En estudios clínicos con plerixafor, 7 de los 679 pacientes oncológicos sufrieron infartos de miocardio después de la movilización de células madre hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Todos los acontecimientos se produjeron al menos 14 días después de la última administración de plerixafor. Además, en el programa de uso compasivo, dos pacientes oncológicos de sexo femenino sufrieron infarto de miocardio tras la movilización de células madres hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Una de estas reacciones se produjo 4 días después de la última administración de plerixafor. La falta de relación temporal en 8 de los 9 pacientes junto con el perfil de riesgo de los pacientes con infarto de miocardio, no sugiere que plerixafor produzca un riesgo independiente de infarto de miocardio en pacientes que también reciben G-CSF.

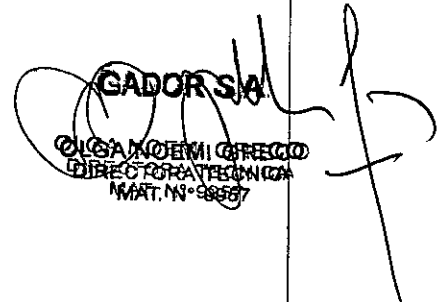
Hiperleucocitosis

En los estudios en fase III se observaron recuentos de leucocitos de $100 \times 10^9/l$ o superior, el día anterior o cualquiera de los días de aféresis, en el 7% de los pacientes que recibieron plerixafor y en el 1% de los pacientes que recibieron placebo. No se observaron complicaciones ni síntomas clínicos de leucostasis.

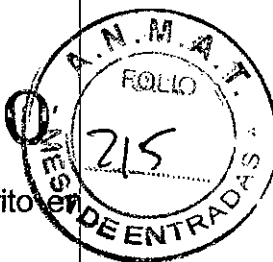
Reacciones vasovagales

En estudios clínicos con plerixafor en pacientes oncológicos y voluntarios sanos, menos del 1% de los sujetos experimentaron reacciones vasovagales (hipotensión ortostática y/o síncope) tras la administración subcutánea de la dosis de plerixafor $\leq 0,24$ mg/kg. La mayoría de estas reacciones se produjeron en el lapso de 1 hora tras la administración de plerixafor.


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostun
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 98597

100



Trastornos gastrointestinales

En los estudios clínicos con plerixafor en pacientes oncológicos, se han descrito en raras ocasiones reacciones gastrointestinales severas, como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Parestesia

La parestesia se observa frecuentemente en pacientes oncológicos sometidos a trasplante autólogo tras intervenciones múltiples relacionadas con la enfermedad. En los estudios en fase III controlados con placebo, la incidencia de parestesia fue del 20,6% y del 21,2% en los grupos de plerixafor y placebo, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

En los dos estudios clínicos controlados con placebo de plerixafor, el 24% de los pacientes tenía 65 años o más. No se observaron diferencias destacables en la incidencia de reacciones adversas en estos pacientes de edad avanzada cuando se comparaban con pacientes más jóvenes.

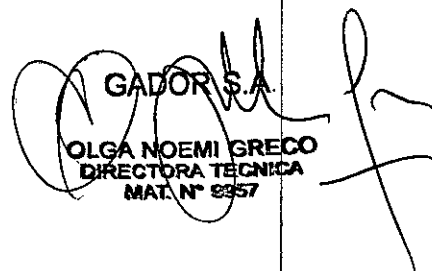
Comunicación de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar la aparición o la sospecha de reacciones adversas asociadas al uso de REVIXIL® 20 a farmacovigilancia@gador.com.

SOBREDOSIFICACION

13


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

1302



0290

La frecuencia de reacciones vasovagales, hipotensión ortostática y/o síncope y trastornos gastrointestinales puede aumentar si se supera la dosis subcutánea de 0,24 mg/kg, siendo la información al respecto limitada.

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

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

PRESENTACIONES

Envases con 1, 2 y 10 frascos ampolla conteniendo 1,2 ml de solución inyectable cada uno, siendo éste último de Uso Exclusivo Hospitalario.


CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

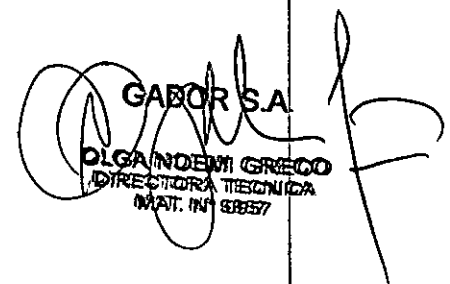
Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"

En concordancia con los programas estratégicos de seguridad implementados internacionalmente, tendientes a minimizar los riesgos potenciales de un medicamento preservando sus beneficios terapéuticos, GADOR SA ha desarrollado un Plan de Gestión de Riesgos para REVIXIL® 20 (Plerixafor), refrendado por ANMAT. Dicho plan tiene como objetivo identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.853.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 5867

MSA

9290



riesgos relacionados con el uso de REVIXIL® 20 (Plerixafor), y comunicar esos riesgos a los profesionales de la salud.


GADOR S.A.

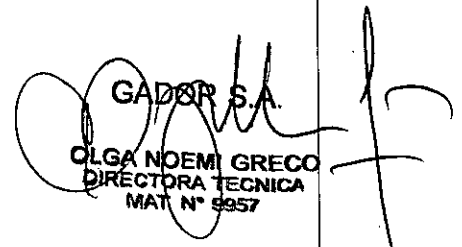
Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. - Tel: (011) 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°56.924

Fecha De última revisión: __/__/__


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 5957